

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—101458

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 177/00
// A 61 K 31/557

識別記号
1 0 2
A E L

庁内整理番号
6561—4H
7169—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)6月12日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 43 頁)

⑮ 新規なチアプロスタグランジン誘導体及びその製法

⑯ 特 願 昭57—209280
⑰ 出 願 昭57(1982)12月1日
⑱ 発 明 者 中本泰正
高岡市丸の内5—26
⑲ 発 明 者 石塚仍康
高岡市大町5—27
⑳ 発 明 者 小川貫山
魚津市相ノ木376—5
㉑ 発 明 者 野沢勉
富山市根塚町347
㉒ 発 明 者 小林恵子

高岡市大手町16—12
㉓ 発 明 者 宮村佳男
富山市藤の木台2—41
㉔ 発 明 者 小林宗雄
富山市北代4397
㉕ 発 明 者 辻俊一
富山県中新川郡上市町北島35
㉖ 発 明 者 二日市修
新湊市海老江浜開192
㉗ 出 願 人 日本医薬品工業株式会社
高岡市総曲輪1丁目6番21
㉘ 代 理 人 弁理士 小田島平吉

最終頁に続く

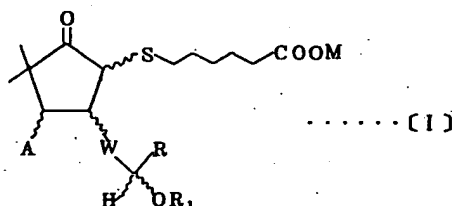
明 細 書

1. 発明の名称

新規なチアプロスタグランジン誘導体及びその製法

2. 特許請求の範囲

1. 下記式〔I〕



但し式中、

Aは、水素原子、水酸基もしくは保護された水酸基を示し、

Wは、基 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ もしくは基 $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示し、

Mは、水素原子、薬学的に許容し得る金属イ

オン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえられた員を示し、

Rは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基 $-\text{R}_2-\text{O}-\text{R}_3$ （ここで、 R_2 及び R_3 はそれぞれ $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ の直鎖もしくは分枝のアルキル基である）及びアリール基が置換基を有していてもよいアリーロキシ低級アルキル基を示し、

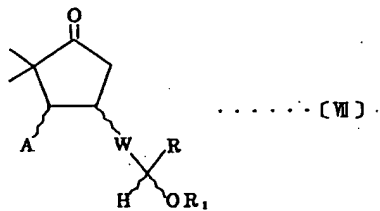
R_1 は、水素原子もしくは水酸基の保護基を示し、

式中の波線(~~~~)は α 結合、 β 結合または

それらの混合体であることを示す、
で表わされるチアプロスタグランジン誘導体。

2. 式〔I〕中のRのアリールオキシ低級アルキル基が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル及び低級アルコキシよりなる群からえられた置換基をフェニル基が有していてもよいフェニルオキシ低級アルキル基である特許請求の範囲第1項記載のチアプロスタグランジン誘導体。

3. 下配式〔Ⅶ〕



但し式中、A、W、R、R₁及び波線(~~~~)は

Mは、水素原子、薬学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン及びC₁~C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえられた員を示し、

Rは、C₁~C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基-R₂-O-R₃（ここで、R₂及びR₃はそれぞれC₁~C₇の直鎖もしくは分枝のアルキル基である）及びアリール基が置換基を有していてもよいアリールオキシ低級アルキル基を示し、

R₁は、水素原子もしくは水酸基の保護基を示し、

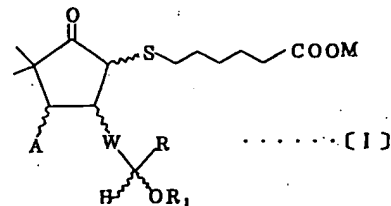
は下配式〔I〕について述べると同義、

で表わされる化合物を下配式〔Ⅷ〕



但し式中、MはC₁~C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基を示す、

で表わされる化合物と反応溶媒中で反応させることを特徴とする下配式〔I〕



但し式中、

Aは、水素原子、水酸基もしくは保護された水酸基を示し、

Wは、基-CH₂CH₂-もしくは基トランス-CH=CH-を示し、

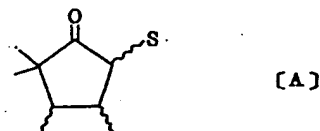
式中の波線(~~~~)はα結合、β結合またはそれらの混合体であることを示す、

で表わされるチアプロスタグランジン誘導体の製法。

4. 式〔I〕中のRのアリールオキシ低級アルキル基が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル及び低級アルコキシよりなる群からえられた置換基をフェニル基が有していてもよいフェニルオキシ低級アルキル基である特許請求の範囲第3項記載の製法。

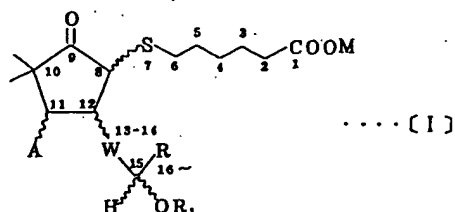
3. 発明の詳細な説明

本発明は従来公知文献未記載のチアプロスタグランジン誘導体及びその製法に関し、とくに下配式〔A〕



て表わされる従来公知文献未記載の骨格構造を有する10,10-ジメチル-7-チア-プロスタグランジン誘導体及びその製法に関する。該、新規チアプロスタグランジン誘導体は血圧降下剤、胃潰瘍治療剤、抗血栓症剤などとして人の疾病の予防もしくは治療などの処置に有用であつて医学及び薬学上極めて重要な価値を有する。

更に詳しくは本発明は下記式〔I〕



但し式中、

Aは、水素原子、水酸基もしくは保護された

水酸基を示し、

Wは、基 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ もしくは基トランス

し、

式中の波線(wavy)は α 結合、 β 結合またはそれらの混合体であることを示す、

て表わされるチアプロスタグランジン誘導体及びその製法に関する。

上記式〔I〕の新規チアプロスタグランジン誘導体において、該式〔I〕は、式中その8位、11位、12位、15位、16位、17位、18位の不斉炭素原子から生ずるすべての組合せからなる各光学異性体及びそれらの光学異性体の任意の割合の混合物及びラセミ化合物を包含するものを示すと定義される。プロスタグランジン(PG)はアラキドン酸から生体内で生合成される化合物であつて数種で種々の重要な生理作用を示す生理活性物質であることが知られている。

さらに、PGはプロスタノ酸を基本骨格として有しその5員環部分の構造により例えばE、F α 、

$-\text{CH}=\text{CH}-$ を示し、

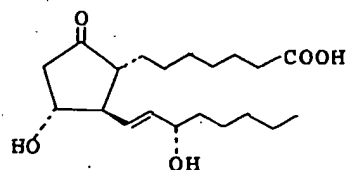
Mは、水素原子、薬学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン及びC₁~C₄の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえられた員を示し、

Rは、C₁~C₄の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基 $-\text{R}_2-\text{O}-\text{R}_3$ （ここで、R₂及びR₃はそれぞれC₁~C₄の直鎖もしくは分枝のアルキル基である）及びアリアル基が置換基を有していてもよいアリアルオキシ低級アルキル基を示し、

R₁は、水素原子もしくは水酸基の保護基を示

A、B、C、D、H、Iなどの各種のタイプに分類できることもよく知られている〔例えば「月経薬事」Vol. 2, 31(1980)〕。

例えばプロスタグランジンE₁(PGE₁)は次の構造式で示され



(11 α , 13E, 15S)-11,15-ジヒドロキシ-9-オキソ-プロスト-13-エン-1-オイックアジドと命名されている。

上記構造式において破線----で示した結合は α 配位を即ちこの平面の下向きに置換基が結合していることを意味する。又くさび線 \blacktriangle で示した結合は β 配位を、即ちこの平面の上向きに置換基が結合していることを意味する〔nature, 212,

38(1960)参照)。

更に、これらPGの生理活性作用は、例えば循環器系、呼吸器系消化器系、泌尿器系、生殖器系、中枢神経系などの生体組織のほとんど全ての組織におよんでいることが報告されている〔例えば「月刊薬事」Vol. 22, 49(1980)〕。

従来、天然型のPGのいくつか例えばPGF_{2α}、PGE₂、PGE₁などは医薬品としてすでに実用化されている。

しかしながら天然型のPGは概して代謝が速くまた物理化学的に不安定なものが多く、さらに副作用の問題もあり、加えてその生理活性作用が必ずしも特異的でないという欠点を有する。

最近、天然型のPGの上述の如き欠点をもたないより優れた特異的な性質を有する非天然型のPGを開発しようとする試みが行われている。

本発明者等はこのような非天然型のPGの開発

研究を行つて来た。その結果、前記式〔I〕で表わされる従来文献未記載のチアプロスタグランジン誘導体の合成に成功し、かつ従来のPGと比べて該式〔I〕化合物はより選択性のある優れた生理活性作用を有することを発見した。

従つて本発明の目的は新規チアプロスタグランジン誘導体を提供するにある。本発明の他の目的は該新規チアプロスタグランジン誘導体の製法を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は以下の記載から一層明らかとなるであろう。

本発明式〔I〕化合物に於てAは水素原子、水酸基又は保護された水酸基〔-OR'〕を示す、ここで、R'は水酸基の保護基を示す。又式〔I〕に於てR₁は水素原子もしくは水酸基の保護基を示す。該保護基を示す場合のR₁及び上記R'の例

としては、たとえばテトラヒドロビラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、1-ブチルジメチルシリル基、ジメチル-n-プロピルシリル基などの如き保護基を例示することができる。

該式〔I〕化合物に於てWは-CH₂CH₂-基又はトランス-CH=CH-基を示す。

本発明式〔I〕化合物に於て、Mは水素原子、薬学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン、C₁~C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえられた員を示す。

上記金属イオンの例としては、Naイオン、Kイオンの如きアルカリ金属イオンを好ましく例示

できる。又上記四級アンモニウムイオンの例としては、たとえばメチルアミン、エチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどの如き第一アミンから導かれた四級アンモニウムイオン；たとえばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジ-n-プロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミンなどの如き第二アミンから導かれた四級アンモニウムイオン；たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ-n-プロピルアミン、トリ-n-ブチルアミンなどの如き第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン；アルギニン、リジン、ヒスチジンの如き塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオンを好ましく例示できる。

更に、上記C₁~C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、

n-ヘキシル基、イソプロピル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を例示できる。

更に、本発明式〔I〕化合物に於て、RはC₁~C₇の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基-R₂-O-R₃〔ここでR₂及びR₃はそれぞれC₁~C₇の直鎖もしくは分枝のアルキル基である〕及びアリール基が置換基を有していてもよいアリールオキシ低級アルキル基を示す。

上記C₁~C₇の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基の例としては、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル

基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチルペンチル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、5,5-ジメチルヘキシル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1,1-プロパノペンチル基など好ましく例示できる（異性体が存在するものについては各々の異性体及び異性体の混合物をも含む）。

さらに上記基-R₂-O-R₃（ここでR₂及びR₃は、夫々、C₁~C₇の直鎖もしくは分枝のアルキル基である）で表わされる基の例としては、2-

オキサペンチル基、4-メチル-2-オキサペンチル基、4,4-ジメチル-2-オキサペンチル基、2-オキサヘキシル基、5-メチル-2-オキサヘキシル基、5,5-ジメチル-2-オキサヘキシル基、1-メチル-2-オキサペンチル基、1,4-ジメチル-2-オキサペンチル基、1,4,4-トリメチル-2-オキサペンチル基、1-メチル-2-オキサヘキシル基、1,5-ジメチル-2-オキサヘキシル基、1,5,5-トリメチル-2-オキサヘキシル基、1,1-ジメチル-2-オキサペンチル基、1,1,4-トリメチル-2-オキサペンチル基、1,1,4,4-テトラメチル-2-オキサペンチル基、1,1-ジメチル-2-オキサヘキシル基、1,1,5-トリメチル-2-オキサヘキシル基、1,1,5,5-テトラメチル-2-オキサヘキシル基、3-オキサペンチル基、4-メチル-3-オキサ

ペンチル基、4,4-ジメチル-3-オキサペンチル基、3-オキサヘキシル基、5-メチル-3-オキサヘキシル基、5,5-ジメチル-3-オキサヘキシル基、1-メチル-3-オキサペンチル基、1,4-ジメチル-3-オキサペンチル基、1,4,4-トリメチル-3-オキサペンチル基、1-メチル-3-オキサヘキシル基、1,5-ジメチル-3-オキサヘキシル基、1,5,5-トリメチル-3-オキサヘキシル基、2-メチル-3-オキサペンチル基、2,4-ジメチル-3-オキサペンチル基、2-メチル-3-オキサヘキシル基、2,5-ジメチル-3-オキサヘキシル基、2,5,5-トリメチル-3-オキサヘキシル基、1,1-ジメチル-3-オキサペンチル基、1,1,4-トリメチル-3-オキサペンチル基、1,1,4,4-テトラメチル-3-オキサペンチル基、1,1-ジメチル-3-オキ

サヘキシル基、1, 1, 5-トリメチル-3-オキサヘキシル基、1, 1, 5, 5-テトラメチル-3-オキサヘキシル基、2, 2-ジメチル-3-オキサペンチル基、2, 2, 4-トリメチル-3-オキサペンチル基、2, 2-ジメチル-3-オキサヘキシル基、2, 2, 5-トリメチル-3-オキサヘキシル基、4-オキサペンチル基、4-オキサヘキシル基、5-メチル-4-オキサヘキシル基、5, 5-ジメチル-4-オキサヘキシル基、1-メチル-4-オキサペンチル基、1-メチル-4-オキサヘキシル基、1, 5-ジメチル-4-オキサヘキシル基、1, 5, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、2-メチル-4-オキサペンチル基、2-メチル-4-オキサヘキシル基、2, 5-ジメチル-4-オキサヘキシル基、2, 5, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、3-メチル-4-オキサペンチル基、3-

キサヘプチル基、2-メチル-5-オキサヘキシル基、2-メチル-5-オキサヘプチル基、3-メチル-5-オキサヘキシル基、3-メチル-5-オキサヘプチル基、4-メチル-5-オキサヘキシル基、4-メチル-5-オキサヘプチル基、1, 1-ジメチル-5-オキサヘキシル基、1, 1-ジメチル-5-オキサヘプチル基、2, 2-ジメチル-5-オキサヘキシル基、2, 2-ジメチル-5-オキサヘプチル基、3, 3-ジメチル-5-オキサヘキシル基、3, 3-ジメチル-5-オキサヘプチル基、4, 4-ジメチル-5-オキサヘキシル基、4, 4-ジメチル-5-オキサヘプチル基、6-オキサヘプチル基、1-メチル-6-オキサヘプチル基、2-メチル-6-オキサヘプチル基、3-メチル-6-オキサヘプチル

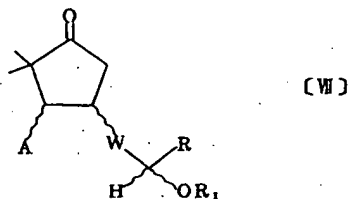
メチル-4-オキサヘキシル基、3, 5-ジメチル-4-オキサヘキシル基、3, 5, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、1, 1-ジメチル-4-オキサペンチル基、1, 1-ジメチル-4-オキサヘキシル基、1, 1, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、1, 1, 5, 5-テトラメチル-4-オキサヘキシル基、2, 2-ジメチル-4-オキサペンチル基、2, 2-ジメチル-4-オキサヘキシル基、2, 2, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、2, 2, 5, 5-テトラメチル-4-オキサヘキシル基、3, 3-ジメチル-4-オキサペンチル基、3, 3-ジメチル-4-オキサヘキシル基、3, 3, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、3, 3, 5, 5-テトラメチル-4-オキサヘキシル基、5-オキサヘキシル基、5-オキサヘプチル基、1-メチル-5-オキサヘキシル基、1-メチル-5-オ

基、4-メチル-6-オキサヘプチル基、5-メチル-6-オキサヘプチル基、1, 1-ジメチル-6-オキサヘプチル基、2, 2-ジメチル-6-オキサヘプチル基、3, 3-ジメチル-6-オキサヘプチル基、4, 4-ジメチル-6-オキサヘプチル基、5, 5-ジメチル-6-オキサヘプチル基、等を好ましく例示できる(異性体が存在するものについてはそれぞれの異性体及び異性体の混合物をも含む)。

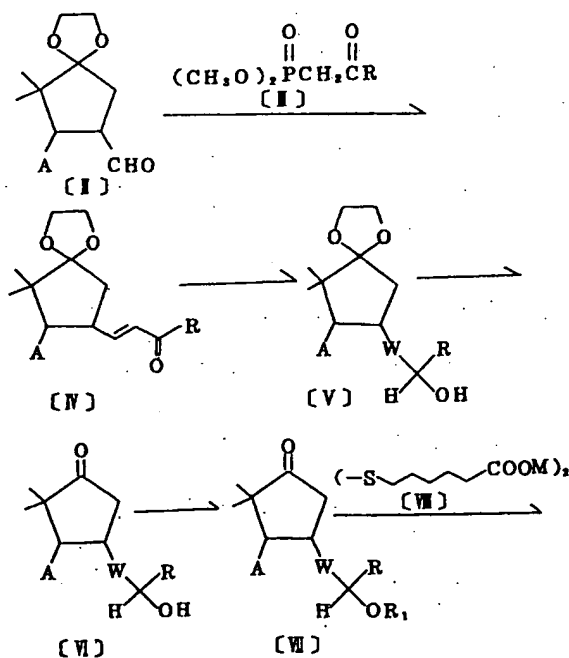
さらに、上記Rのアリール基が置換基を有していてもよいアリールオキシ低級アルキル基の置換基の例としてはハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル及び低級アルコキシよりなる群よりえられた置換基を例示することができる。アリール基の例としては、フェニル基を例示することができる。このようなアリールオキシ低級アル

キル基の例としては、フェノキシメチル基、パラフルオロフェノキシメチル基、メタフルオロフェノキシメチル基、パラクロロフェノキシメチル基、メタクロロフェノキシメチル基、メタトリフルオロメチルフェノキシメチル基、メタヒドロキシフェノキシメチル基、パラニトロフェノキシメチル基、メタニトロフェノキシメチル基、パラメトキシフェノキシメチル基、メタメトキシフェノキシメチル基、メタメチルフェノキシメチル基、メタヒドロキシメチルフェノキシメチル基等の如きフェニル基が置換基を有していてもよいフェニルオキシ低級アルキル基を好ましく例示できる。

本発明式〔I〕化合物は、例えば、下記式〔Ⅶ〕



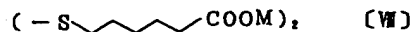
で示してある。



(ここで式中、 A 、 W 、 R 、 R_1 および波線

~~~~ は式(1)について記載したと同様である)


で表わされる化合物を下記式〔Ⅶ〕

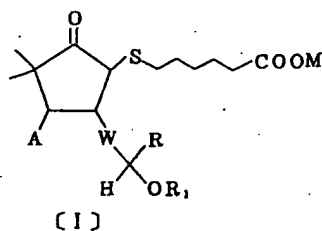


(ここで式中、MはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である)

で表わされる化合物と反応溶媒中で反応させることにより製造することができる。

以下に本発明式〔I〕化合物の製造についてその  
数態様を更に詳しく述べる。上記式〔VI〕化合物  
および〔VII〕化合物も公知化合物から、以下に記載  
するようにして製造することができる。

本発明方法の一態様によれば、式〔１〕で示される本発明の化合物は例えば以下の如くして製造することができる。尚、以下においてその工程図中の化合物の波線  で示す部分は省略して実線



上記態様に於て式〔Ⅱ〕の化合物（式中Aは水酸基である）は以下のようにして製造できる。例えば文献Tetrahedron Letters, 1925（1968）に記載の方法によりまず5, 5-ジメチル-2-シクロペンテノンにN-ブロモコハク酸イミドを作用させて4-ブロモ-5, 5-ジメチル-2-シクロペンテノンを製造し、ついでこれに酢酸銀を作用させて4-アセトキシ-5, 5-ジメチル-2-シクロペンテノンを製造することができ。

ついで、Tetrahedron Letters, 569  
(1973)に記載の方法に準じて上記4-アセ

トキシ-5, 5-ジメチル-2-シクロペンテノン  
をニトロメタンと塩基とによるマイケル付加反  
応に付して2, 2-ジメチル-3-アセトキシ-  
4-ニトロメチルシクロペンタノンを製造した後、  
さらに、これを常法によりたとえばベンゼン中で  
エチレングリコールと触媒量のたとえばパラトル  
エンスルホン酸を加えて、例えば約8時間の還流  
に付しそのエチレンアセタール誘導体を製造する  
ことができる。

ついでこれを常法により、たとえばメタノール  
の如き反応溶媒中、たとえば炭酸カリウムと室温  
で約30分~約60分の反応に付すことにより2,  
2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ニトロメチ  
ル-シクロペンタノンエチレンアセタールを製造  
した後、J. Org. Chem., 38, 4367  
(1973)に記載の方法に準じて、これをたと  
えばメタノール水の如き反応溶媒中でたとえば三

塩化チタンによる還元反応に付して上記式〔I〕  
化合物を製造することができる。又、式〔I〕の  
化合物(式中Aは水素である)は、以下の方法で  
も製造することができる。例えば文献Tetrahe-  
dron Letters, 569(1973)に記載の  
方法に準じて、5, 5-ジメチル-2-シクロペ  
ンテノンをニトロメタンと塩基とによるマイケル  
付加反応に付して2, 2-ジメチル-4-ニトロ  
メチル-シクロペンタノンを製造し、ついでこれ  
をたとえばベンゼン中でエチレングリコールと触  
媒量のたとえばパラトルエンスルホン酸を加えて  
例えば約8時間の還流に付し、そのエチレンアセ  
タール誘導体を製造することができる。ついでこ  
れを文献J. Org. Chem., 38, 4367  
(1973)に記載の方法に準じて、たとえばメ  
タノール-水中でたとえば三塩化チタンによる還  
元反応に付して上記式〔II〕化合物を製造すること

ができる。式〔IV〕の化合物(式中Aは水素もしく  
は水酸基であり、Rは前記の通りである)は、例  
えば上述のようにして得ることのできる式〔II〕の  
化合物(式中Aは水素又は水酸基である)を式  
〔III〕の化合物(式中Rは前記の通りである)で示  
されるホスホネートと、例えば水素化ナトリウム、  
ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等  
の如き塩基とを用いて、文献、J. Am. Chem.  
Soc., 83, 1733(1961)、及びJ. Am.  
Chem. Soc., 90, 3247(1968)に  
記載の方法に準じて、反応にさせることにより製  
造することができる。

反応溶媒としては、THF(テトラヒドロフラ  
ン)、DME(1, 2-ジメトキシエタン)ジオ  
キサン等のエーテル類、塩化メチレン等が好まし  
く利用できる。反応はたとえば約-20~約70  
℃の温度、及びたとえば約1~約10時間の反応

時間で行うことができる。

この反応で生成する13, 14位のエチレン基  
はトランス型が優先して得られる。

又、式〔II〕の化合物(式中、Rは式〔I〕につ  
いてのべたと同様である)は文献J. Am. Chem.  
Soc., 90, 3247(1968)、J. Am.  
Chem. Soc., 88, 5654(1966)、及  
びJ. Org. Chem., 30, 680(1965)  
に記載の方法に準じて製造することができる。

前記式〔V〕の化合物(式中、Wはトランス  
-CH=CH-基であり、Aは水素もしくは水酸基で  
あり、Rは前記の通りである)は、例えば上述の  
ようにして得ることのできる式〔IV〕の化合物(式  
中A及びRは前記の通りである)に、例えば適当  
な反応溶媒中で還元剤を作用させてケトン基を水  
酸基にする還元反応に付すことにより製造できる。

還元剤の例としては、たとえばホウ素、アルミ



ニウム等の金属の水素化物を例示できる。このような還元剤の具体例としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、シアン化水素化ホウ素リチウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化トリイソプロポキシホウ素カリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素カリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素リチウム、水素化シアノホウ素テトラ-n-ブチルアンモニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-tert-ブチロキシアルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム。その他アルミニウムイソプロポキ

シド、文献 J. Am. Chem. Soc., 94, 8616 (1972)、J. Am. Chem. Soc., 101, 5843 (1979)、J. Org. Chem. 44, 1363 (1979) に記載のケトン基の還元剤などを例示できる。その他、ケトン基のみを選択的に還元して水酸基とすることのできるすべての還元剤を適宜に選択して使用することができる。

反応溶媒の例としては水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、DME、THF、ジグリム等のエーテル類、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、HMPA(ヘキサメチルホスホルアミド)等を例示できる。反応は、例えば約-180°~室温付近の温度で例えば約1~約10時間の条件で行うことができる。

式[IV]の化合物のケトン基の水酸基への上記還

元は、立体選択的には行かないのが普通であつて得られる式[V]の化合物の水酸基の絶対配位はR及びS配位の異性体が生成し、それら異性体の混合物が得られるのが普通である。又、立体選択的還元剤を使用した場合には、これら異性体の生成割合をいずれか一方へ大きく偏らせることができる。

式[V]の化合物中、Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基、A及びRは前記の通りである化合物は、式[V]の化合物中、Wは-CH=CH-基、A及びRは前記の通りである化合物を常法により接触水素化反応に付すことにより製造することができる。

前記式[VI]の化合物(式中Wはトランス-CH=CH-基又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基であり、A及びRは前記の通りである)は、例えば上述のようにして得ることのできる式[V]の化合物(式中Wはトランス-CH=CH-基又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-基であ

り、A及びRは前記の通りである)を脱アセタール反応に付すことにより製造することができる。この脱アセタール反応は常法により行うことができ、式[V]の化合物を例えば水を含むアセトン、THF、メタノール、エタノール等のアルコール類などの如き有機溶媒中で、適当な無機及び有機の酸類、例えば塩酸、硫酸、酢酸、モノクロル酢酸等を加えて、例えば室温~約70℃の温度で約1~約24時間の反応に付すことにより行うことができる。

又、式[VI]の化合物中Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基であり、A及びRは前記の通りである化合物は、式[VI]の化合物中Wは-CH=CH-基であり、A及びRは前記の通りである化合物を常法により接触水素化反応に付すことによつても製造することができる。

更に、前記式[VI]の化合物(式中、Aは水素原

子又は保護された水酸基であり、 $R_1$ は水酸基の保護基であり、 $R$ 及び $W$ は前記の通りである)は、例えば上述のようにして得ることのできる式〔Ⅶ〕の化合物(式中 $A$ は水素原子又は水酸基であり、 $R$ 及び $W$ は前記の通りである)の水酸基を保護基で保護することにより製造できる。

このような水酸基の保護基 $R_1$ の例としてはテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-*n*-ブトキシエチル基、1-イソブチロキシエチル基、1-オクチロキシエチル基、1-イソオクチロキシエチル基等の1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、1-ブチルジメチルシリル基、*n*-プロピルジメチルシリル基、トリエチルシリル基等を好ましく例示できる。

式〔Ⅶ〕において水酸基の保護基 $R_1$ がテトラヒドロピラニル基である化合物は、たとえば、式

ことにより製造することができる。

又、式〔Ⅶ〕において水酸基の保護基の保護基 $R_1$ が1-ブチルジメチルシリル基である化合物は文献J. Am. Chem. Soc., 94, 6190(1972)に記載の方法に準じて式〔Ⅶ〕の化合物(式中 $A$ は水素原子又は水酸基であり、 $W$ 及び $R$ は前記の通りである)を、DMFを反応溶媒として1-ブチルジメチルクロシランと、塩基としてイミダゾールを用いる反応によつて製造することができる。

さらに、式〔Ⅶ〕の化合物において $R_1$ がトリメチルシリル基である化合物も同様にしてトリメチルクロシランとの反応に付すことにより製造することができる。

式〔Ⅶ〕の化合物中、 $W$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基であり、 $A$ 、 $R_1$ 及び $R$ は前記の通りである化合物は、式〔Ⅶ〕の化合物中 $W$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基であり、 $A$ 、 $R_1$ 及び $R$ は前記の通りである化合物を、常法により

〔Ⅶ〕の化合物(式中 $A$ は水素原子又は水酸基であり、 $W$ 及び $R$ は前記の通りである)を塩化メチレン中で2, 3-ジヒドロピランと触媒量のパラトレンスルホン酸を加えてたとえば約 $-20^\circ\text{C}$ 〜約 $50^\circ\text{C}$ で、たとえば約15分〜約120分の反応に付すことにより製造することができる。

保護基 $R_1$ がテトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基(たとえば、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-*n*-ブトキシエチル基、1-イソブチロキシエチル基、1-オクチロキシエチル基、1-イソオクチロキシエチル基等)である化合物〔Ⅶ〕も、同様にして、各々、2, 3-ジヒドロフラン、ビニルアルキルエーテル類(例えばビニルメチルエーテル、ビニルエチルエーテル、ビニル-*n*-ブチルエーテル、ビニルイソブチルエーテル、ビニルオクチルエーテル、ビニルイソオクチルエーテル等)との反応に付す

接触水素化反応に付すことにより製造することができる。

本発明の式〔I〕のチアプロスタグランジン誘導体(式中 $A$ は水素原子もしくは保護された水酸基であり、 $W$ は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基もしくはトランス $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基であり、 $R_1$ は水酸基の保護基であり、 $M$ は $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、 $R$ は前記の通りである。)は、式〔Ⅶ〕の化合物(式中 $A$ 、 $R_1$ 、 $R$ 及び $W$ は前記の通りである)と式〔Ⅶ〕の化合物(式中 $M$ は $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である)とを反応させることにより製造することができる。

例えば式〔Ⅶ〕の化合物を不活性溶媒、例えばTHF、HMPAもしくはこれらの混合溶媒からなる反応溶媒中で塩基、例えばリチウムジアルキルアミドとたとえば約 $-40^\circ\sim-10^\circ\text{C}$ で例

例えば約60～約90分の反応に付して、式〔Ⅷ〕の化合物のエノレートを生感させる。

このリチウムジアルキルアミドは種々のジアルキルアミン、例えばジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン、ヘキサメチルジシラザン、ジ-n-ブチルアミン、ジイソブチルアミン、ジ-n-プロピルアミン、N-エチル-n-プロピルアミン、N-エチルイソプロピルアミン、N-sec-ブチル-n-プロピルアミン、N-エチル-n-ブチルアミン又はN-エチル-1-ブチルアミン等と種々のアルキルリチウム試薬、例えばメチルリチウム又はn-ブチルリチウムとから不活性溶媒、例えばTHF又は1,2-ジメトキシエタン中で常法により室温以下で調製することができる。

ついで、上述のようにして得ることのできる式〔Ⅷ〕の化合物のエノレート溶液に式〔Ⅷ〕の化合物

を加えて、たとえば約-40℃～室温で、例えば約160分の反応に付すことにより、上記式〔I〕化合物を製造することができる。

この際、式〔Ⅷ〕の化合物は式〔Ⅷ〕の化合物の約1～約3倍当量使用するのが好ましい。

反応終了後、たとえば、1N-塩酸を加えて中和した後大量の水で希釈し、たとえば酢酸エチルの如き有機溶媒を用いて抽出し、溶媒を留去した後得られた残分をたとえばシリカゲル、酢酸エチル-n-ヘキサン系を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製操作に付して精製することができる。

式〔Ⅷ〕の化合物(式中MはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である)は以下の如くして製造することができる。即ち文献、Z. Physiol. Chem. 281, 156(1944)又はGazz. Chim. ital. 89, 2423(1959)に

記載の方法に従つて6,6'-ジチオジカブロン酸を製造し、ついでこれをアルコール類と常法により反応させることによりそのエステル化合物を製造することができる。たとえばメタノールとの反応に付すことによりジメチル6,6'-ジチオジカブロン酸を製造することができる。同様にして種々のアルコールを用いることによりそれに対応する〔Ⅷ〕のエステル化合物を製造することができる。

本発明の式〔I〕のチアプロスタグランジン誘導体(式中、Aは水素原子もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基もしくはトランス-CH=CH-基であり、MはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、Rは前記に記載の通りである。)は、式〔I〕の化合物中、Aは水素原子もしくは保護された水酸基であり、R<sub>1</sub>は水酸基の保護基であり、W、M及び

Rは前記に記載の通りである化合物の保護基を常法により脱離させることにより製造することができる。例えば、式〔I〕の化合物(式中、保護基又はR<sub>1</sub>はテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基の如き水酸基の保護基であり、A、W、M及びRは前記に記載の通りである)の場合には、たとえば、メタノール、エタノール等の如き低級アルコール類、その他の含水有機溶媒、たとえばTHF-水系などの溶媒中で、たとえば塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、砒酸等の如き酸類を加えて、例えば約0°～約40℃、たとえば約1～約24時間の反応に付すことによりその保護基を脱離させることができる。

式〔I〕の化合物(式中、保護基又はR<sub>1</sub>は1-ブチルジメチルシリル基であり、A、W、M及び

Rは前記の記載の通りである)の場合には、文献 J. Am. Chem. Soc., 94, 6190 (1972) に記載の方法に準じて、たとえばTHFの如き反応溶媒中でテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドとの反応に付すことによりその保護基を脱離させることができる。

式[I]の化合物(式中Mは水素原子であり、Aは水素原子もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、W及びRは前記の記載の通りである)は、式[I]の化合物(式中MはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、A、R<sub>1</sub>、W及びRは前記に記載の通りである)のエステル基を常法により化学的な加水分解反応に付すことにより製造することができる。この加水分解反応に利用する溶媒の例としては、たとえばメタノール、エタノール等のアルコール類——水系を好ましく例示でき、また、塩基としてはたとえばアン

モニア、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の苛性アルカリ、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を用いることができる。

反応は、例えば約0°~約40℃で例えば約4~約96時間の条件で行うことができる。反応終了後は、例えば希塩酸を加えて中和し、例えば酢酸エチルの如き有機溶媒を用いて抽出した後、有機溶媒を留去して得られる濃縮物をたとえばカラムクロマトグラフィーによる精製操作に付して精製することができる。

更に別法として、酵素による加水分解反応に付すことにより製造することもできる。使用する酵素としては一般的にリパーゼが好ましく用いられる。この加水分解反応はPH4~8附近の緩衝液中で実施されるが、PH7附近が好ましく採用される。

例えば、PH7のMcIlvaineの緩衝液中でリパーゼと上述のエステル化合物とを混合し、たとえば20~50℃でたとえば10~50時間の加水反応に付すことにより実施することができる。

本発明の式[I]の化合物(式中Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基であり、Mは水素原子又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、Aは水素原子、水酸基もしくは保護された水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子又は水酸基の保護基であり、Rは前記に記載の通りである)は、式[I]の化合物(式中Wは-CH=CH-基であり、M、A、R<sub>1</sub>及びRは前記に記載の通りである)を常法により接触水素化反応に付すことにより、その-CH=CH-基を飽和して-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基に変換することにより製造することができる。

又、本発明の式[I]の化合物中、Mが金属イオン、アンモニウムイオン、四級アンモニウムイオ

ンの化合物は式[I]の化合物(式中、Mは水素原子であり、Aは水素原子もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、R及びWは前記に記載の通りである)を当量の金属水酸化物、アンモニア、第一アミン、第二アミン、第三アミン、塩基性アミノ酸等を用いて常法により中和することにより製造することができる。

更に、本発明の式[I]の化合物(式中、MはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、Aは水素原子、もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、R及びWは前記に記載の通りである)は、式[VII]の化合物と式[VIII]の化合物(式中MはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である)との反応により製造される式[I]の化合物から同様にして導くことができる。これら式[I]の化合物はそれぞれ所望により、例えばカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマ

トグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の精製操作に付すことにより精製することができる。式〔I〕の化合物は通常ラセミ混合物で得られる。式〔I〕の化合物の光学活性体を得る場合は中間の各工程で得られる中間体を光学分割に付すか、クロマトグラフィーにより分離するか又は中間体化合物を不斉合成により製造することにより得られる光学的に活性な中間体を使用することにより製造することができる。

例えば上述のようにして製造することができる式〔I〕で示される本発明のチアプロスタグランジン誘導体はラットを用いる動物実験で血管壁拡張作用による血圧降下作用を有していた。それ故本発明の化合物は医薬として例えば人の高血圧症の治療に有用である。

#### 血圧降下作用試験：

血圧降下作用の測定はベントバルビタールナト

リウム麻酔下に体重250～350gのWistar系雄性ラットを背位に固定して実験する。血圧は大動脈にポリエチレンカテーテルを挿入し、圧トランスジューサーによりポリグラフ上に記録する。

被験薬物は静脈内投与の場合は大腿静脈に挿入したカニユーレを介して、動脈内投与の場合は右頸動脈から大動脈弓内に挿入したカニユーレを介して投与する。

被験薬物は99%エタノールに5mg/mlの割合で溶解し、使用時はさらにエタノール濃度が6%以下となる様に生理食塩水で希釈して使用する。以下の表Iに実験結果の一部を示す。



表 I

| 7-チア-PGE <sub>1</sub> 誘導体 | 投与量<br>( $\mu$ g/kg) | 血圧の変化 (mmHg)    |                 |
|---------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
|                           |                      | 静脈内投与           | 動脈内投与           |
| 実施例46の化合物                 | 30                   | -35.1 $\pm$ 2.1 | -25.7 $\pm$ 2.7 |
| 実施例85の化合物                 | 30                   | -33.1 $\pm$ 3.0 | -16.8 $\pm$ 2.3 |
| 実施例90の化合物                 | 30                   | -32.4 $\pm$ 2.9 | -25.0 $\pm$ 3.1 |
| 実施例94の化合物                 | 10                   | -13.6 $\pm$ 6.9 | -11.0 $\pm$ 1.6 |
| 実施例144の化合物                | 10                   | -3.3 $\pm$ 4.3  | -3.4 $\pm$ 2.6  |

さらに式〔I〕で示される本発明のチアプロスタグランジン誘導体はインドメサシン等の非ステロイド性抗炎症剤の投与による胃粘膜障害作用に基づくラットの実験潰瘍の発生を抑制したことから、例えば人の胃潰瘍の予防及び治療薬としての有用性がある。

#### 潰瘍発生抑制作用試験：

体重約180gのSTD-Wistar(ST)系雄性ラットを用いて実験する。

被験薬物は95%(v/v)エタノールに溶解(5mg/ml)し、使用直前に0.5%CMCと0.5%Tween 80とを含む溶液で懸濁し調製して投与する。対照群には0.5%CMCと0.5%Tween 80とを含む溶液を同様に投与する。

ラットを24時間絶食(但し水の摂取は自由)後インドメサシンを5%重曹溶液として皮下投与(40mg/2ml/kg)する。被験薬物はインドメ

表 2

サシン投与10分前に経口投与する。投与量は5  
 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とする。インドメサシン投与7時間後ラッ  
 トを頸部脱きゆうにより致死せしめる。

胃を摘出し、生理食塩水10 $\mu\text{l}$ を胃腔内へ注入  
 し、その胃を5%ホルマリン液中に15分間浸し  
 て固定したのち、大弯側に沿って切開し、腺胃部  
 に発生している個々の出血性腐爛の長さ(mm)を  
 実体顕微鏡下にて計測し、その合計を潰瘍係数と  
 する。なお潰瘍の長さ計測を容易にするため殺す  
 20分前にウレタン麻酔した後2%ポンタミンス  
 ガイブルー6B液を尾静脈より注入する。潰瘍発  
 生抑制率(%)は次の式より算出する。

$$\text{潰瘍発生抑制率}(\%) = \frac{\left( \frac{\text{対照群の潰瘍係数}}{\text{潰瘍係数}} - \frac{\text{薬物投与群の潰瘍係数}}{\text{潰瘍係数}} \right)}{\left( \frac{\text{対照群の潰瘍係数}}{\text{潰瘍係数}} \right)} \times 100$$

以下の表2に実験結果の一部を示す。

| 7-チア-PGE <sub>1</sub> 誘導体 | 投与量<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) | 潰瘍発生<br>抑制率% |
|---------------------------|------------------------------------|--------------|
| 実施例61の化合物                 | 500                                | 93.1         |
| 実施例21の化合物                 | 500                                | 77.9         |
| 実施例6の化合物                  | 500                                | 72.7         |
| 実施例73の化合物                 | 500                                | 67.4         |
| 実施例13の化合物                 | 500                                | 42.4         |

さらに式[I]で示される本発明のチアプロスタ  
 グランジン誘導体は兎の多血小板血漿を用いる血  
 小板凝集抑制作用を示したことから、例えば人の  
 血栓症の治療薬としての有用性がある。

血小板凝集抑制作用試験：

体重3 $\text{kg}$ 前後の雄性家兎を用いて無麻酔下で頸  
 動脈よりカニユーレを介し3.8%クエン酸ナトリ  
 ム1容、血液9容となるように採血し、1000

r. p. m. 10分間遠心分離しその上清をとつて多  
 血小板血漿 (PRP) を得る。

凝集試験はBornの方法に従つてPayton凝  
 集計を用い、シリコン処理されたキュベツトに  
 PRP 400 $\mu\text{l}$ 、0.1Mリン酸緩衝液 (PH7.4)  
 に溶解した被験薬50 $\mu\text{l}$ を入れて37 $^{\circ}\text{C}$ 、1000  
 r. p. m. 定速撹拌下、1分後にコラーゲン0.2 $\mu\text{g}$   
 $/\mu\text{l}$ 溶液50 $\mu\text{l}$ を加えることにより血小板凝集  
 を惹起させて5分間反応させる。対照群には被験  
 薬の代りに0.1Mリン酸緩衝液50 $\mu\text{l}$ を加えて  
 同様に処理する。

凝集抑制率は次式より求める。

$$\text{凝集抑制率}\% = \frac{\left( \frac{\text{対照群の最大凝集率}}{\text{最大凝集率}} - \frac{\text{薬物処理群の最大凝集率}}{\text{最大凝集率}} \right)}{\left( \frac{\text{対照群の最大凝集率}}{\text{最大凝集率}} \right)} \times 100$$

以下の表3に実験結果の一部を示す。

表 3

| 7-チア-PGE <sub>1</sub> 誘導体 | 最終濃度<br>$\times 10^{-5}\text{M}$ | 凝集抑制率<br>%      |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 実施例77の化合物                 | 300                              | 99.4 $\pm$ 0.5  |
| 実施例43の化合物                 | 100                              | 52.2 $\pm$ 16.3 |
| 実施例38の化合物                 | 300                              | 96.9 $\pm$ 0.7  |
| 実施例102の化合物                | 300                              | 90.2 $\pm$ 3.8  |
| 実施例26の化合物                 | 100                              | 71.2 $\pm$ 16.9 |

本発明の式[I]チアプロスタグランジン誘導体  
 は、上述の試験結果に示したように高血圧症処理  
 剤、血栓症処置剤、胃潰瘍処置剤としてこれら症  
 状の予防や治療などの処置に有用である。

試式[I]化合物は遊離の酸の形で或は薬学的に  
 許容されるその金属塩、アンモニウム塩、四級ア  
 ンモニウム塩、エステル類(式[I]中、Mの定義  
 参照)などの形で、上記処置剤として利用できる。

これら式〔I〕化合物は単独で或は他の医薬或は任意の製剤用担体乃至希釈剤その他の製剤助剤類と混合した任意の剤形で利用できる。

例えば経口投与剤形として錠剤、顆粒剤、粉末剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、坐剤、ガレックス製剤、経口用液体製剤などを例示できる。

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は一定量投与形態であり、結合剤として例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガントあるいはポリビニルピロリドン、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、賦形剤としては例えば乳糖、砂糖、とうもろこし澱粉、リン酸カルシウム、ソルビットまたはグリシン、崩壊剤としては例えば馬鈴薯澱粉、カルボキシメチルセルロースカルシウムあるいは許容し得る湿潤剤例えばラウリル硫酸ナトリウム等を含有していても

〜1000 $\mu$ をあげることができる。これらの投与量は患者の病状、年齢、体重、及び投与方法により適宜に変更決定できる。本発明に含まれる好ましい化合物の1部を以下の実施例に記載するが実施例の生成物は本発明に記載する製造法により生成するすべての光学異性体の混合物である。本発明にはこれらの実施例に示す化合物のすべての光学異性体及び各光学異性体の任意の割合の混合物、ラセミ化合物、これら化合物の1,3,14-ジヒドロ誘導体、カルボキシル基におけるエステル誘導体、又は薬学的に許容しうる塩類等も含まれる。これらの本発明に含まれる化合物は光学異性体をも含めてPGE<sub>1</sub>の誘導体として命名されている。光学異性体の絶対配位について明記していない理由はすべての各光学異性体及びそれらの任意の割合の混合物をも本発明に含まれるからである。

尚、以下の本発明式〔I〕化合物及びその製造例

良い。錠剤は通常のコーティング法によりコーティングしても良い。必要に応じて着色剤、矯臭剤、矯味剤などを加えることができる。注射用剤としては一定投与量のアンブルとするか、あるいは防腐剤、溶解補助剤などの添加剤とともに多投与量容器に収納することができる。

製剤は懸濁液、溶液、油性又は水性の乳液であってもよく、また懸濁化剤または分散剤の如き添加剤を含んでも良い。このような剤形に利用する液媒としては、たとえば、水、エタノール、グリセリン、エチレングリコール、ポリエチレングリコールなどの有機溶媒を例示することができる。

投与はたとえば静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射などの各種注射あるいは経口などの種々の方法によつて行なうことができる。

式〔I〕化合物の人に対する有効投与量としては1日当り0.001〜3000 $\mu$  1回当り0.001

に於て示した式〔I〕中、A、W、M、R及びR<sub>1</sub>の具体例を下表に実施例の番号で示す。

表

A：水素原子

(実施例、5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 144)

水酸基

(実施例、61, 62, 63, 64, 65,  
66, 67, 68, 69, 70, 71, 72,  
73, 74, 75, 76, 77, 78, 79,  
80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87,  
88, 89, 90, 91, 92, 93, 94,  
95, 96, 97, 98, 99, 100,  
101, 102, 103, 104, 105,  
106, 107, 108, 109, 132,  
133, 134, 135, 136, 137,  
138, 139, 140, 141, 142,  
145, 146, 147)

保護された水酸基

(実施例、59(b), 60(b))

W:  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基

54, 55, 59(b), 60(b), 61, 62,  
63, 64, 65, 66, 67, 68, 69,  
70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83,  
84, 85, 86, 87, 88, 89, 90,  
91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103,  
104, 105, 106, 107, 108,  
109)

M: 水素原子

(実施例、7, 18, 19, 20, 21, 22,  
23, 26, 27, 28, 29, 30, 31,  
32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,  
39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,  
46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,  
53, 54, 55, 62, 68, 69, 70,

(実施例、112, 113, 114, 115,  
116, 117, 118, 119, 120,  
121, 122, 123, 124, 125,  
126, 127, 128, 129, 130,  
131, 132, 133, 134, 135,  
136, 137, 138, 139, 140,  
141, 142, 144, 145, 146,  
147)

$-\text{CH}=\text{CH}-$ 基

(実施例、5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,  
19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,  
26, 27, 28, 29, 30, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,  
40, 41, 42, 43, 44, 45, 46,  
47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,

71, 72, 73, 74, 75, 76, 77,  
78, 79, 80, 81, 82, 83, 84,  
85, 86, 87, 88, 89, 90, 91,  
92, 93, 94, 95, 96, 97, 99,  
101, 102, 103, 104, 105,  
106, 107, 108, 109, 114,  
116, 117, 118, 119, 120,  
121, 123, 124, 126, 127,  
128, 129, 130, 131, 132,  
133, 134, 135, 136, 138,  
139, 140, 141, 142, 144,  
145, 146, 147)

薬学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン (実施例、150)

第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン (実施例、148)

塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン (実施例、149)



$C_1 \sim C_6$  の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基

(実施例、5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25, 59(b), 60(b), 61, 63, 64, 65, 66, 67, 98, 100, 112, 113, 115, 122, 125, 137)

R:  $C_4 \sim C_8$  の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基

(実施例、5, 6, 7, 8, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 59(b), 60(b), 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 132, 133, 134, 135, 136, 144)

(実施例、12, 13, 14, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 112, 113, 114, 121, 122, 137, 138, 139)

$R_1$ : 水素原子

(実施例、6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87,

アダマンチル基

(実施例、11, 27, 78)

基- $R_2$ -O- $R_3$  (ここで $R_2$ 及び $R_3$ は $C_1 \sim C_7$ の直鎖もしくは分枝のアルキル基)

(実施例、15, 16, 17, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 140, 141, 142, 145, 146, 147)

アリール基が置換基を有していても良いアリールオキシ低級アルキル基)

88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147)

水酸基の保護基

(実施例、5, 59(b), 60(b), 112)

実施例1

エタノール360mlにナトリウム900mgを溶解させてニトロメタン142.2g、5,5-ジメ

テル-2-シクロペンタノン3.9.6gを加えて室温で29時間撈拌した。反応液を1.0N-塩酸900ml中に投入し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン：酢酸エチル-6:1)により精製して2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノン3.3.6gを得た。mp 56°-58℃(塩化メチレン-n-ヘキサン再結晶)。

次いでこの2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノン3.0.6.5g、エチレングリコール1.8.6.7g、パラトルエンスルホン酸1水塩0.6.8g、ベンゼン1.7.0mlの溶液をDean Stark装置を使用して13時間還流した。反応液を水で洗浄し、洗液はベンゼンで再び抽出し、すべてのベンゼン層を合して重曹水溶液、食塩水

の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノンエチレンアセタール3.8.8.6gを得た。

次いでこの2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノンエチレンアセタール1.0.7.6g、メタノール1.0mlの溶液にナトリウムメトキシド2.7.0gを加えて氷冷し、2.5.5%三塩化チタン水溶液1.2.1mlと酢酸アンモニウム9.2g、水3.0mlの混液を加えて-2°~10℃で80分撈拌した。次に酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%重曹水溶液、食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2,2-ジメチル-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンアセタール7.7.6gを得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{フィルム}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2980, 2890, 2820,

2720, 1730, 1480,  
1390, 1370, 1160,  
1075, 1020.

NMR( $\text{CDCl}_3$ , -TMS)  $\delta$ :

0.95, 1.02 (3H, s)  $\text{CH}_3 \times 2$   
1.60-2.27 (4H, m)  $\text{C}_2\text{-H}, \text{C}_3\text{-H}$   
2.47-3.13 (1H, m)  $\text{C}_4\text{-H}$   
3.93 (4H, s)  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$   
9.67 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ) CHO

#### 実施例2

60%水素化ナトリウム0.9.0g、塩化メチレン2.3mlを8℃に冷却し、ジメチル2-オキソ-3,3-ジメチルヘブチルホスホネート5.5.0g、塩化メチレン1.2mlの溶液を8°~20℃、4分で滴下した。さらに22~27℃で1時間撈拌した。反応液を冷却し、2,2-ジメチル-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンアセタール3.3.7

g、塩化メチレン1.2mlの溶液を5°~10℃で滴下し、さらに14°~19℃で90分撈拌した。

反応液を濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン：酢酸エチル-12:1)により精製して2,2-ジメチル-4-(3-オキソ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセタール4.7.5gを得た。mp 27-29℃

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{フィルム}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2940, 1685, 1620,  
1470, 1385, 1365,  
1155, 1080, 1045

NMR( $\text{CDCl}_3$ , -TMS)  $\delta$ :

0.40-2.45 (13H, m)  
1.00 (6H, s)  
1.10 (6H, s)  
2.50-3.10 (1H, m)  $\text{C}_4\text{-H}$

3.90 (4H, s)  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 

6.43 (1H, d, J=15Hz) 2'位CH=

6.92 (1H, d, d J=15, 7Hz) 1'位CH=

## 実施例3

水素化リチウムアルミニウム584mg、エーテル40mlを $-70^\circ\text{C}$ に冷却し、2, 2-ジメチル-4-(3-オキソ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセタール4.75g、エーテル30mlの溶液を $-70^\circ\text{C}$ ~ $-66^\circ\text{C}$ で滴下し、さらに $-70^\circ\text{C}$ で90分撹拌した。

ついでメタノールを滴下し、さらに水を加えた。反応液を濾過し、濾過残分をエーテルで洗浄し、先の濾液に合して分液した。水層を再びエーテルで抽出し、すべてのエーテル層を合して食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2, 2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4,

ペンタノンエチレンアセタール4.48g、アセトン120ml、1N-塩酸10.8mlの溶液を80分還流した。反応液を濃縮して得た残分に食塩水を加えてエーテルで抽出した。エーテル層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2, 2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル)シクロペンタノン3.91gを得た。

(b) 2, 2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン3.84g、塩化メチレン43ml、パラトルエンスルホン酸1水塩11.4mgの溶液に2, 3-ジヒドロピラン1.82g、塩化メチレン1mlの溶液を $27^\circ\text{C}$ ~ $28.5^\circ\text{C}$ で滴下し、さらに40分撹拌した。

次に5%重曹水溶液を加えて分液し、水層をさらに塩化メチレンで抽出した。すべての塩化メチ

4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセタール4.48gを得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{フィルム}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3500, 2965, 1470, 1385, 1365, 1160, 1080, 975

NMR( $\text{CDCl}_3$ , -TMS)  $\delta$ :

0.50-2.17 (14H, m)

0.80, 0.83 (3H $\times$ 2, s)

0.97 (6H, s)

2.30-2.97 (1H, m)

 $\text{C}_4-\text{H}$ 

3.90 (4H, s)

 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 

3.20-4.17 (1H, m)

3'位CH

5.34-5.67 (2H, m)

CH=CH

## 実施例4

(a) 2, 2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロ

ペンタノンエチレンアセタール4.48g、アセトン120ml、1N-塩酸10.8mlの溶液を80分還流した。反応液を濃縮して得た残分に食塩水を加えてエーテルで抽出した。エーテル層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製して2, 2-ジメチル-4-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン4.17gを得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{フィルム}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 1740, 1465, 1380, 1360, 1115, 1020, 975

NMR( $\text{CDCl}_3$ , -TMS)  $\delta$ :0.85, 0.90 (3H $\times$ 2, s)1.03, 1.08 (3H $\times$ 2, s)

0.50-3.10 (20H, m)

3.20-4.13 (3H, m)

4.47-4.73 (1H, m)

5.23-5.67 (2H, m) CH=CH

## 実施例5

ジイソプロピルアミン1.025g、THF 9.9 mlの溶液にn-ブチルリチウムヘキサン溶液6.33 ml (1.6 M溶液)を-40°~-15℃で滴下し、さらに-40°~-30℃で40分撹拌した。

次に2, 2-ジメチル-4-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-4, 4-ジメチル-1-オクテニル)-ジクロベンタノン1.48g、HMPA 7.4 ml、THF 1.2 mlの溶液を-30°~-40℃で滴下し、さらに75分撹拌した。

次に、ジメチル6, 6'-ジチオジヘキサノエート3.27gを-60°~-28℃で滴下し、さらに2時間撹拌した。

反応液に1N-塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水、食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得

16, 16-テトラメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE, メチルエステル0.92gを得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.50 (36H, m)

3.65-4.10 (1H, m) C<sub>15</sub>-H3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

5.50-5.93 (2H, m) CH=CH

## 実施例7.

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE, メチルエステル670mg、メタノール14.4 ml、1N-苛性ソーダ水溶液3.2 mlの混液を-1°~2℃で18時間、15°~20℃で8時間、さらに0℃で16時間放置した。

反応液に水および1N-塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得た残

分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1)により精製して10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE, 15-テトラヒドロピラニルエーテルメチルエステルの油状物1.14gを得た。

## 実施例6

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE, 15-テトラヒドロピラニルエーテルメチルエステル1.10g、メタノール14 ml、パラトルエンスルホン酸1水塩257mgの溶液を1℃で16時間放置した。反応液を重曹水中に投入して塩化メチレンで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製して油状の10, 10,

分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製して油状の10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE, 522mgを得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.50 (35H, m)

3.65-4.10 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.50-5.93 (2H, m) CH=CH

6.16 (2H, bs) OH, COOH

実施例1で示した2, 2-ジメチル-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンアセタール、式[II]及び式[VI]で示される化合物を用いて実施例2から実施例7までに示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等について以下の実施例55までに示す種々の化合物を製造した。

## 実施例8

10,10-ジメチル-11-デオキシ-7-  
チア-PGE<sub>1</sub>-メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.30 (32H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.66 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.85-4.40 (1H, m) | C <sub>18</sub> -H |
| 5.50-5.90 (2H, m) | CH=CH              |

#### 実施例9

10,10,16-トリメチル-11-デオキ  
シ-7-チア-PGE<sub>1</sub>-メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.30 (34H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.65 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.75-4.20 (1H, m) | C <sub>18</sub> -H |
| 5.45-5.90 (2H, m) | CH=CH              |

#### 実施例10

10,10-ジメチル-11-デオキシ-15

10,10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-フエノキシ-7-チア-17,18,19,  
20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>-メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.80-3.40 (21H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.63 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.80-4.25 (2H, m) | C <sub>18</sub> -H |
| 4.25-4.80 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-6.10 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.50-7.50 (5H, m) | 芳香環H               |

#### 実施例13

10,10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-(p-フルオロフエノキシ)-7-チア-17,  
18,19,20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>-メチ  
ルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.50 (21H, m)

-シクロヘキシル-7-チア-16,17,18,  
19,20-ペンタノール-PGE<sub>1</sub>-メチルエステ  
ル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.40 (32H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.66 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.60-4.10 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.40-5.90 (2H, m) | CH=CH              |

#### 実施例11

10,10-ジメチル-11-デオキシ-15  
-アダマンチル-16,17,18,19,20  
-ペンタノール-PGE<sub>1</sub>-メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-4.10 (37H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.66 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 5.40-5.90 (2H, m) | CH=CH              |

#### 実施例12

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.65 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.70-4.20 (2H, m) | C <sub>18</sub> -H |
| 4.20-4.85 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-6.20 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.50-7.35 (4H, m) | 芳香環H               |

#### 実施例14

10,10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-(m-クロロフエノキシ)-7-チア-17,  
18,19,20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>-メチ  
ルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.50 (21H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.65 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.60-4.30 (2H, m) | C <sub>18</sub> -H |
| 4.30-4.90 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-6.20 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.25-7.70 (4H, m) | 芳香環H               |

## 実施例 15

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
-デオキシ-17-オキサ-7-チア-PGE,  
メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)

0.50-3.70 (34H, m)

3.65 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

3.80-4.20 (1H, m) C<sub>13</sub>-H

5.50-5.90 (2H, m) CH=CH

## 実施例 16

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
-デオキシ-18-オキサ-7-チア-PGE,  
-メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-4.30 (35H, m)

3.66 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 19

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-7-  
チア-20-ノル-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.40-3.40 (29H, m)

3.90-4.40 (1H, m) C<sub>13</sub>-H

5.50-5.84 (2H, m) CH=CH

6.02 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 20

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-7-  
チア-21, 22-ジホモ-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.45 (35H, m)

3.90-4.40 (1H, m) C<sub>13</sub>-H

5.50-5.82 (2H, m) CH=CH

6.0 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 21

## 実施例 17

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
-デオキシ-19-オキサ-7-チア-PGE,  
-メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.00 (32H, m)

3.30 (3H, s) COCH<sub>3</sub>

3.64 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

5.40-5.90 (2H, m) CH=CH

## 実施例 18

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-7-  
チア-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.40-3.40 (31H, m)

3.90-4.40 (1H, m) C<sub>13</sub>-H

5.50-5.83 (2H, m) CH=CH

6.0 (2H, bs) OH, COOH

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキ  
シ-7-チア-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (33H, m)

3.80-4.20 (1H, m) C<sub>13</sub>-H

5.50-5.85 (2H, m) CH=CH

6.05 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 22

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
-デオキシ-7-チア-21-ホモ-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (37H, m)

3.64-4.09 (1H, m) C<sub>13</sub>-H

5.50-5.92 (2H, m) CH=CH

6.20 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 23

10, 10, 17-トリメチル-11-デオキ

シー7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.49 (33H, m)

3.90-4.40 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.50-5.90 (2H, m) CH=CH

6.02 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例24

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16,  
16-プロパノ-7-チア-PGE<sub>1</sub> エチルエス  
テル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.50 (39H, m)

3.80-4.40 (3H, m) C<sub>18</sub>-H, COOCH<sub>2</sub>C

5.50-5.93 (2H, m) CH=CH

## 実施例25

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-15  
-シクロペンチル-7-チア-16, 17, 18.

-アダマンチル-16, 17, 18, 19, 20

-ペンタノル-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.50 (35H, m)

3.40-3.90 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.45-5.85 (2H, m) CH=CH

4.75 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例28

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-フェノキシ-7-チア-17, 18, 19,  
20-テトラノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.70-3.50 (20H, m)

3.68-4.32 (2H, m) C<sub>18</sub>-H4.40-4.73 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.60-6.10 (2H, m) CH=CH

6.40-7.60 (7H, m) OH, COOH, 芳香環H

19, 20-ペンタノル-PGE<sub>1</sub> エチルエステ  
ル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.50 (33H, m)

3.70-4.40 (3H, m) C<sub>18</sub>-H, COOCH<sub>2</sub>C

5.50-5.90 (2H, m) CH=CH

## 実施例26

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-15  
-シクロヘキシル-7-チア-16, 17, 18,  
19, 20-ペンタノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.5 (31H, m)

3.6-4.1 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.40-5.90 (2H, m) CH=CH

6.30 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例27

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-15

## 実施例29

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-(p-フルオロフェノキシ)-7-チア-17,  
18, 19, 20-テトラノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.50 (20H, m)

3.70-4.20 (2H, m) C<sub>18</sub>-H4.20-4.80 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.60-6.10 (2H, m) CH=CH

6.50-7.35 (6H, m) OH, COOH, 芳香環

## 実施例30

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-(m-クロロフェノキシ)-7-チア-17,  
18, 19, 20-テトラノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.50 (20H, m)

3.60-4.30 (2H, m) C<sub>18</sub>-H

4.30-4.90 (1H, m) C<sub>18</sub>-H  
 5.50-6.20 (2H, m) CH=CH  
 6.25-7.70 (6H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例31

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16  
 -(m-トリフルオロメチルフエノキシ)-7-チア-  
 17, 18, 19, 20-テトラノール-  
 PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.50 (20H, m)  
 3.62-4.31 (2H, m) C<sub>18</sub>-H  
 4.30-4.75 (1H, m) C<sub>18</sub>-H  
 5.23-6.10 (2H, m) CH=CH  
 6.40 (2H, bs) OH, COOH  
 6.90-7.87 (4H, m) 芳香環H

## 実施例32

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16

5.51-6.19 (2H, m) CH=CH  
 6.26-7.65 (6H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例34

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-17  
 -オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.52 (30H, m)  
 5.50-5.90 (2H, m) CH=CH  
 6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例35

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-17  
 -オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.51 (32H, m)  
 5.51-5.95 (2H, m) CH=CH  
 6.80 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例36

-(m-ヒドロキシフエノキシ)-7-チア-  
 17, 18, 19, 20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.50 (20H, m)  
 3.60-4.20 (2H, m) C<sub>18</sub>-H  
 4.29-4.89 (1H, m) C<sub>18</sub>-H  
 5.50-6.20 (2H, m) CH=CH  
 6.25-7.60 (7H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例33

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16  
 -(m-メトキシフエノキシ)-7-チア-17,  
 18, 19, 20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.50 (20H, m)  
 3.79 (3H, s) OCH<sub>3</sub>  
 3.70-4.20 (2H, m) C<sub>18</sub>-H  
 4.28-4.88 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキ  
 シ-17-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.35 (32H, m)  
 5.45-5.90 (2H, m) CH=CH  
 6.80 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例37

10, 10, 16, 19-テトラメチル-11  
 -デオキシ-17-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.34-4.35 (34H, m)  
 5.46-5.95 (2H, m) CH=CH  
 6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例38

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11  
 -デオキシ-17-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:



0.30-3.65 (33H, m)

4.00 (1H, d, J=6Hz) C<sub>15</sub>-H

5.50-5.90 (2H, m) CH=CH

6.70 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 3.9

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-18-  
-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40 (30H, m)

5.46-5.95 (2H, m) CH=CH

6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 4.0

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-18-  
-オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.70 (31H, m)

3.94-4.45 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

6.0 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 4.3

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
-デオキシ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.80 (33H, m)

3.80-4.20 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

6.60 (2H, bs) OH, COOH

5.50-5.94 (2H, m) CH=CH

6.65 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 4.1

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキ  
シ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.35-3.80 (31H, m)

3.85-4.30 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.47-5.90 (2H, m) CH=CH

6.75 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 4.2

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキ  
シ-18-オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.70 (33H, m)

3.80-4.30 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.45-5.90 (2H, m) CH=CH

## 実施例 4.4

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
デオキシ-18-オキサ-7-チア-21-ホモ  
-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.80 (35H, m)

3.81-4.16 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.47-5.96 (2H, m) CH=CH

6.70 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 4.5

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-19-  
オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.35-3.70 (26H, m)

3.37 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.90-4.40 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.49-5.84 (2H, m) CH=CH

6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 46

10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 19 -  
オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.35 - 3.70 (31H, m)

3.91 - 4.39 (1H, m) C<sub>11</sub> - H

5.41 - 5.94 (2H, m) CH=CH

6.10 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 47

10, 10, 16 - トリメチル - 11 - デオキシ  
- 19 - オキサ - 7 - チア - PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.35 - 3.70 (28H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.80 - 4.20 (1H, m) C<sub>11</sub> - H

5.45 - 5.90 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 50

10, 10, 16, 16 - テトラメチル - 11 -  
デオキシ - 19 - オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ  
- PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 4.30 (36H, m)

5.50 - 6.0 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, bs) OH, COOH

~~実施例 51~~~~10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 20 -~~~~オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>~~~~NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:~~~~0.4 - 3.70 (H, m)~~~~3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>~~~~3.90 - 4.40 (1H, m) C<sub>11</sub> - H~~~~5.50 - 5.90 (2H, m) CH=CH~~

7.0 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 48

10, 10, 16 - トリメチル - 11 - デオキシ  
- 19 - オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 3.70 (33H, m)

3.80 - 4.20 (1H, m) C<sub>11</sub> - H

5.50 - 5.90 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 49

10, 10, 16, 16 - テトラメチル - 11 -  
デオキシ - 19 - オキサ - 7 - チア - PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4 - 3.70 (30H, m)

3.37 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.70 - 4.10 (1H, m) C<sub>11</sub> - H

5.45 - 5.95 (2H, m) CH=CH

~~6.90 (2H, bs) OH, COOH~~

## 実施例 51

10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 20 -  
オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4 - 3.70 (H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.90 - 4.40 (1H, m) C<sub>11</sub> - H

5.50 - 5.90 (2H, m) CH=CH

6.02 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 52

10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 20 -  
オキサ - 7 - チア - 21, 22 - ジホモ - PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.35 - 3.70 (33H, m)

3.90 - 4.40 (1H, m) C<sub>11</sub> - H

5.45 - 5.86 (2H, m) CH=CH

6.65 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 53

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキシ-  
-20-オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>  
NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.4-3.70 (30H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.80-4.20 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.48-5.86 (2H, m) CH=CH

6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 54

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
デオキシ-20-オキサ-7-チア-ホモ-PGE<sub>1</sub>  
NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.35-3.70 (32H, m)

3.35 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.70-4.10 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.40-5.95 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 55

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
デオキシ-20-オキサ-7-チア-21, 22-  
ジホモ-PGE<sub>1</sub>  
NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.70 (37H, m)

3.70-4.15 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.50-5.85 (2H, m) CH=CH

7.0 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 56

エタノール180 mlにナトリウム0.45 gを溶  
解し、ついでニトロメタン71.43 g、4-アセ  
トキシ-5, 5-ジメチルシクロペンタ-2-エ  
ン-1-オン30.34 gを加えてアルゴン気流下  
で28℃、3時間攪拌した。反応液を10N-塩

酸中へ20℃以下で投入し、塩化メチレンを用い  
て抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラ  
ムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレ  
ン:酢酸エチル-20:1)により精製して2,  
2-ジメチル-3-アセトキシ-4-ニトロメチ  
ルシクロペンタノン27.60 gを得た。

次いで2, 2-ジメチル-3-アセトキシ-4-  
ニトロメチルシクロペンタノン27.0 g、ベン  
ゼン150 ml、エチレングリコール15.0 g、パ  
ラトルエンスルホン酸1水塩0.45 gの溶液を  
Dean Starkの装置を取付けて8時間還流した。  
反応液に水、ベンゼンを加えて分液し、ベンゼン  
層を重曹水、ついで食塩水の順で洗浄し、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥し濃縮して得られた残分を  
カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メ  
チレン:酢酸エチル-50:1)により精製して

2, 2-ジメチル-3-アセトキシ-4-ニトロ  
メチルシクロペンタノンエチレンアセタールの、  
トランス体を15.16 g、シス体を7.32 g得た。

次いで2, 2-ジメチル-3-アセトキシ-4-  
ニトロメチルシクロペンタノンエチレンアセタ  
ール(トランス体)5.28 g、メタノール50 ml、  
炭酸カリウム4.0 gの混合液を25~30℃、5  
時間攪拌した。反応液に1N-塩酸58 mlを加え  
て酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を食塩水  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮  
して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリ  
カゲル、塩化メチレン:酢酸エチル-20:1)  
により精製して2, 2-ジメチル-3-ヒドロキ  
シ-4-ニトロメチルシクロペンタノンエチレン  
アセタール(トランス体)を27.2 g得た。

次いでこの2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ  
-4-ニトロメチルシクロペンタノンエチレンア

セタール(トランス体)100g、メタノール8mlの溶液を5℃に冷却し、ナトリウムメトキシド0.288gを加えた。次に酢酸アンモニウム842g、水32ml、25.5%三塩化チタン水溶液106mlの溶液をアルゴン気流下で0℃以下で加え、さらに引続き-5〜5℃で90分撹拌した。反応液を酢酸エチルを用いて抽出し、抽出液を重曹水で洗浄した。水層を再び酢酸エチルで抽出し、すべての酢酸エチル溶液を合して食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンアセタール(トランス体)500mgを得た。

フィルム  
IR  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ : 3450, 2980, 1730, 1475, 1310, 1225, 1070, 955, 735

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

を加えて分液した。水層をさらに塩化メチレンで抽出し、すべての塩化メチレン層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製して2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-オキソ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセターの油状物274gを得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.67-3.0(23H, m)  
3.67(1H, d, J=7Hz) C<sub>4</sub>-H  
3.93(4H, s)  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$   
6.23(1H, d, J=16Hz) 2'位CH=  
6.87(1H, dd, J=16, 7Hz) 1'位CH=

実施例 58

(a) 水素化リチウムアルミニウム0.33g、エーテル20mlを冷却し、2,2-ジメチル-3-ヒ

0.92, 0.98(3H×2, s)

1.93-2.28(2H, m)

2.40-3.00(1H, m) C<sub>4</sub>-H

3.42(1H, bs) OH

3.93(4H, s)  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$

3.80-4.10(1H, m) C<sub>4</sub>-H

9.77(1H, d, J=1Hz) CHO

実施例 57

ジメチル2-オキソ-3-メチル-ヘプタールホスホネート5.32g、THF50mlの溶液にナトリウムメトキシド1.16gを加えて11〜13℃で40分撹拌した。次に2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンアセタール(トランス体)300g、THF30mlの溶液を加えて5〜10℃で2時間撹拌した。

次に酢酸150mlを加え、水及び塩化メチレン

ドロキシ-4-(3-オキソ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセタール272g、エーテル15mlの溶液を-65〜-50℃で滴下し、さらに-70〜-40℃で210分撹拌した。次にメタノール45ml、エーテル40mlの順に加えて戸過した。戸液に水を加えて分液し、水層をさらにエーテルで抽出した。すべてのエーテル層を合して食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセターの油状物262gを得た。

(b) 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセタール262g、アセトン60ml、1N-塩酸6mlの溶液を0℃で

16時間放置した。次に溶媒を留去して塩化メチレンで抽出した。抽出液を重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンの油状物237gを得た。

$NMR(CDCl_3, -TMS) \delta$ :

0.30-4.20(26H, m)

5.40-5.90(2H, m)

#### 実施例 59

(a) 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン848mg, DMF 4ml, イミダゾール540mgの溶液にジメチル- $\epsilon$ -ブチルクロロシラン710mgを加えて50~60℃で8時間攪拌した。冷却後水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水、及び水の順で洗浄し、

ジヘキサノエート289gを-32~-23℃で滴下し、さらに-26~-8℃で200分攪拌した。次に1N-塩酸16.7mlを加えて、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 $n$ -ヘキサン-酢酸エチル)により精製して10, 10, 16-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub>, 11, 15-ビス(ジメチル- $\epsilon$ -ブチルシリルエーテル)メチルエステルの油状物692mgを得た。

$NMR(CDCl_3, -TMS) \delta$ :

0.08(12H, s)  $Si(CH_3)_2$

0.9(18H, s)  $SiC(CH_3)_3$

0.3-4.3(33H, m)

3.66(3H, s)  $COOCH_3$

5.4-6.0(2H, m)  $CH=CH$

#### 実施例 60

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 $n$ -ヘキサン-酢酸エチル)により精製して2, 2-ジメチル-3-(ジメチル- $\epsilon$ -ブチルシリルオキシ)-4-(3-(ジメチル- $\epsilon$ -ブチルシリルオキシ)-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンの油状物1488gを得た。

(b) ジイソプロピルアミン908mg, THF 8.4mlの溶液を-30℃に冷却し $n$ -ブチルリチウムヘキサン溶液5.44ml(1.65モル溶液)を加えてさらに-40℃で30分攪拌した。次に2, 2-ジメチル-3-(ジメチル- $\epsilon$ -ブチルシリルオキシ)-4-(3-(ジメチル- $\epsilon$ -ブチルシリルオキシ)-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン1470g, HMPA 6.5ml, THF 1.1mlの溶液を滴下し、-38~-32℃で90分攪拌した。次にジメチル6, 6'-ジチオ

(a) 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン235g, 塩化メチレン25ml, パラトルエンスルホン酸1水塩9mgのTHF 0.5ml溶液を合して冷却し、2, 3-ジヒドロピラン182gを加えて-15~-2℃で90分攪拌した。次に重曹水を加えて分液し、水層をさらに塩化メチレンで抽出した。すべての塩化メチレン層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して2, 2-ジメチル-3-テトラヒドロピラニルオキシ-4-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンの油状物392gを得た。

(b) ジイソプロピルアミン272g, THF 2.5mlの溶液をアルゴン気流下-35℃に冷却し、 $n$ -ブチルリチウムヘキサン溶液16.3ml(1.65モル溶液)を加えてさらに-40℃で30分攪拌

した。次に2, 2-ジメチル-3-テトラヒドロ  
ピラニルオキシ-4-(3-テトラヒドロピラニ  
ルオキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シク  
ロペンタノン3.92g、HMPA1.96ml、THF  
3.3mlの溶液を滴下し-40℃~-30℃で80  
分攪拌した。次にジメチル6, 6'-ジチオジヘキ  
サノエート8.67gを-30℃~-22℃で滴下し  
さらに-25℃~10℃で200分攪拌した。次に  
1N-塩酸50mlを加えて塩化メチレンで抽出し  
た。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃  
縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シ  
リカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)により精  
製して10, 10, 16-トリメチル-7-チア  
-PGE<sub>1</sub>, 11, 15-ビス(テトラヒドロピラ  
ニルエーテル)メチルエステルの油状物2.84g  
を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, -TMS)δ:

0.30-4.3(3.5H, m)

3.67(3H, s) COOCH<sub>3</sub>

5.50-6.0(2H, m) CH=CH

#### 実施例 62

Rhizopus 属に類する新菌株NR400を培  
養して製造したリパーゼ粉末5g、水50mlを0  
℃で1時間攪拌し過剰して得た水溶液3.8ml、  
McIlvaine 緩衝液(pH7)2.54ml、10,  
10, 16-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub>メ  
チルエステル500mgの混液を34~37℃、  
27時間攪拌した。

冷後食塩水、酢酸エチルを加えて過して分液  
した。水層部をさらに酢酸エチルで抽出し、すべ  
ての酢酸エチル層を合して無水硫酸マグネシウム  
で乾燥し、濃縮して得た残分を薄層クロマトグラ  
フィー(シリカゲル、塩化メチレン:酢酸エチル  
-1:2)により精製して10, 10, 16-ト

0.3-4.3(4.9H, m)

3.67(3H, s)

4.5-5.0(2H, m)

5.4-6.0(2H, m)

#### 実施例 61

10, 10, 16-トリメチル-7-チア-  
PGE<sub>1</sub>, 11, 15-ビス(テトラヒドロピラ  
ニルエーテル)メチルエステル2.80g、酢酸-水  
-THF(3:1:1)2.8mlの溶液を45℃  
47℃、7時間放置した。

次に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液  
を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た  
残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、  
n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製して10,  
10, 16-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub>メ  
チルエステルの油状物1.42gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, -TMS)δ:

リメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub>の油状物1.70g  
を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, -TMS)δ:

0.30-4.60(3.3H, m)

5.0-6.50(5H, m) CH=CH, OH, COOH

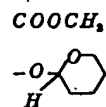
実施例56で示した2, 2-ジメチル-3-ヒ  
ドロキシ-4-ホルミルシクロペンタノンエチレ  
ンアセタール、式[Ⅲ]及び式[Ⅳ]で示され  
る化合物を用いて実施例57から実施例62まで  
に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等  
に付して以下の実施例109までに示す種々の化  
合物を製造した。

#### 実施例 63

10, 10, 16-トリメチル-7-チア-  
PGE<sub>1</sub>エチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>, -TMS)δ:

0.30-4.60(4.0H, m)



CH=CH

5.40 - 6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 64

10, 10, 16-トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub>, イソプロピルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 4.60 (4.1H, m)

4.60 - 5.40 (1H, m) COOCH

5.40 - 6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 65

10, 10, 16-トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub>, sec-ブチルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 4.5 (4.3H, m)

4.55 - 5.25 (1H, m) COOCH

5.39 - 6.02 (2H, m) CH=CH

## 実施例 66

10, 10, 16-トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub>, n-ヘキシルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 4.60 (4.8H, m)

5.38 - 6.03 (2H, m) CH=CH

## 実施例 67

10, 10, 16-トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub>, シクロヘキシルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 4.60 (4.5H, m)

4.60 - 5.40 (1H, m)

5.40 - 6.10 (2H, m) CH=CH

## 実施例 68

10, 10-ジメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 3.50 (2.9H, m)

3.50 - 4.50 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>13</sub>-H

5.0 - 6.40 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 4.60 (3.5H, m)

5.0 - 6.45 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 72

10, 10, 17-トリメチル-7-チア-21

-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 4.50 (3.5H, m)

5.0 - 6.50 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 73

10, 10, 16, 16-テトラメチル-7-チ

ア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 3.45 (3.3H, m)

3.45 - 4.40 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>13</sub>-H

5.23 (3H, bs) OH, COOH

5.40 - 6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 69

10, 10-ジメチル-7-チア-20-ノル-

PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 3.50 (2.7H, m)

3.50 - 4.50 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>13</sub>-H

5.0 - 6.39 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 70

10, 10-ジメチル-7-チア-21, 22-

ジホモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30 - 3.50 (3.3H, m)

3.50 - 4.48 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>13</sub>-H

5.0 - 6.38 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 71

10, 10, 16-トリメチル-7-チア-21

-ホモ-PGE<sub>1</sub>

## 実施例 74

10, 10, 16, 16-テトラメチル-7-チ  
ア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-3.45(35H, m)

3.45-4.40(2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.25 (3H, bs) OH, COOH

5.40-6.02(2H, m) CH=CH

## 実施例 75

10, 10-ジメチル-15-シクロペンチル-7  
-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタ  
ノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.45(25H, m)

3.45-4.40(2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.04 (3H, bs) OH, COOH

5.45-6.0 (2H, m) CH=CH

5.45-5.95(2H, m) CH=CH

## 実施例 78

10, 10-ジメチル-15-アダマンチル-7  
-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタ  
ノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.40(33H, m)

3.40-3.90(2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.01 (3H, bs) OH, COOH

5.40-5.90(2H, m) CH=CH

## 実施例 79

10, 10-ジメチル-16-フェノキシ-7-  
チア-17, 18, 19, 20-テトラノル-  
PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.40(18H, m)

3.40-4.30(3H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

## 実施例 76

10, 10-ジメチル-15-シクロペンチル-  
7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペン  
タノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.40-3.45(27H, m)

3.45-4.40(2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.03 (3H, bs) OH, COOH

5.45-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 77

10, 10-ジメチル-15-シクロヘキシル-  
7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペン  
タノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.40-3.5 (29H, m)

3.5-4.3 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.05 (3H, bs) OH, COOH

4.40-4.73(1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.60-6.10(2H, m) CH=CH

6.40-7.45(8H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例 80

10, 10-ジメチル-16-(p-フルオロフ  
エノキシ)-7-チア-17, 18, 19, 20  
-テトラノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-3.40(18H, m)

3.40-4.20(3H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

4.20-4.80(1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.50-6.10(2H, m) CH=CH

6.50-7.40(7H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例 81

10, 10-ジメチル-16-(m-クロロフェ  
ノキシ)-7-チア-17, 18, 19, 20-  
テトラノル-PGE<sub>1</sub>



0.50 - 3.40 (18H, m)  
 3.50 - 4.30 (3H, m)  $C_{11}-H, C_{16}-H$   
 4.30 - 4.90 (1H, m)  $C_{16}-H$   
 5.50 - 6.20 (2H, m)  $CH=CH$   
 6.25 - 7.70 (7H, m)  $OH, COOH, 芳香環H$

実施例 82

10, 10 - ジメチル - 16 - (m - ニトロフェ  
 ノキシ) - 7 - チア - 17, 18, 19, 20 -  
 テトラノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.50 - 3.40 (18H, m)  
 3.40 - 4.30 (3H, m)  $C_{11}-H, C_{16}-H$   
 4.28 - 4.76 (1H, m)  $C_{16}-H$   
 5.56 - 6.14 (2H, m)  $CH=CH$   
 6.40 (3H, s)  $OH, COOH$   
 6.78 - 8.08 (4H, m) 芳香環H

実施例 83

5.50 - 6.20 (2H, m)  $CH=CH$   
 6.50 - 7.45 (7H, m)  $OH, COOH, 芳香環H$

実施例 85

10, 10 - ジメチル - 17 - オキサ - 7 - チア  
 - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 4.50 (29H, m)  
 5.0 - 6.40 (5H, m)  $OH, COOH, CH=CH$

実施例 86

10, 10, 19 - トリメチル - 17 - オキサ -  
 7 - チア - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 4.50 (31H, m)  
 5.0 - 6.40 (5H, m)  $OH, COOH, CH=CH$

実施例 87

10, 10 - ジメチル - 17 - オキサ - 7 - チア  
 - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>

10, 10 - ジメチル - 16 - (m - ヒドロキシ  
 メチルフェノキシ) - 7 - チア - 17, 18,  
 19, 20 - テトラノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.50 - 3.40 (18H, m)  
 3.40 - 4.30 (3H, m)  $C_{11}-H, C_{16}-H$   
 4.40 - 4.90 (3H, m)  $C_{16}-H, CH_2O$   
 5.61 - 6.08 (6H, m)  $OH, COOH, CH=CH$   
 6.72 - 7.56 (4H, m) 芳香環H

実施例 84

10, 10 - ジメチル - 16 - (m - メチルフェ  
 ノキシ) - 7 - チア - 17, 18, 19, 20 -  
 テトラノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.50 - 3.40 (18H, m)  
 3.40 - 4.90 (7H, m)  $C_{11}-H, C_{16}-H$   
 $C_{16}-H, CH_2$

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 4.50 (31H, m)  
 5.0 - 6.50 (5H, m)  $OH, COOH, CH=CH$

実施例 88

10, 10, 16 - トリメチル - 17 - オキサ -  
 7 - チア - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 4.50 (31H, m)  
 5.0 - 6.50 (5H, m)  $OH, COOH, CH=CH$

実施例 89

10, 10, 16 - トリメチル - 17 - オキサ -  
 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 4.40 (33H, m)  
 5.00 - 6.50 (5H, m)  $OH, COOH, CH=CH$

実施例 90

10, 10, 16, 16 - テトラメチル - 17 -

オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.20-4.40(33H, m)

5.25 (3H, bs) OH, COOH

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

実施例 91

10, 10, 16, 16-テトラメチル-17-

オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.20-4.40(35H, m)

5.22 (3H, bs) OH, COOH

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

実施例 92

10, 10-ジメチル-18-オキサ-7-チア

-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(29H, m)

10, 10, 16-トリメチル-18-オキサ-

7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(33H, m)

5.20 (3H, bs) OH, COOH

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

実施例 96

10, 10, 16, 16-テトラメチル-18-

オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(33H, m)

5.40 (3H, bs) OH, COOH

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

実施例 97

10, 10, 16, 16-テトラメチル-18-

オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

5.20 (3H, bs) OH, COOH

5.50-5.85(2H, m) CH=CH

実施例 93

10, 10-ジメチル-18-オキサ-7-チア

-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.42(31H, m)

5.25 (3H, bs)

5.50-5.86(2H, m) CH=CH

実施例 94

10, 10, 16-トリメチル-18-オキサ-

7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(31H, m)

5.20 (3H, bs)

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

実施例 95

0.30-4.40(35H, m)

5.40 (3H, bs) OH, COOH

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

実施例 98

10, 10-ジメチル-19-オキサ-7-チア

-PGE<sub>1</sub> エチルエステルNMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-4.40(33H, m)

3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.50-5.98(2H, m) CH=CH

実施例 99

10, 10-ジメチル-19-オキサ-7-チア

-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(31H, m)

5.22 (3H, bs) OH, COOH

5.50-6.02(2H, m) CH=CH

## 実施例 100

10, 10, 16-トリメチル-19-オキサ-  
7-チア-PGE<sub>1</sub> エチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-4.40(35H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.48-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 101

10, 10, 16-トリメチル-19-オキサ-  
7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(33H, m)

5.10 (3H, bs) OH, COOH

5.50-6.02(2H, m) CH=CH

## 実施例 102

10, 10, 16, 16-テトラメチル-19-  
オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.10 (3H, bs) OH, COOH

5.45-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 105

10, 10-ジメチル-20-オキサ-7-チア-  
21, 22-ジホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(33H, m)

5.0-6.40(5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 106

10, 10, 16-トリメチル-20-オキサ-  
7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.40-4.40(30H, m)

3.38 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.0-6.50(5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 107

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-4.40(30H, m)

3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

4.70 (3H, bs) OH, COOH

5.40-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 103

10, 10, 16, 16-テトラメチル-19-  
オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(35H, m)

4.60 (3H, bs) OH, COOH

5.40-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 104

10, 10-ジメチル-20-オキサ-7-チア-  
21-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-4.40(28H, m)

10, 10, 16-トリメチル-20-オキサ-  
7-チア-21, 22-ジホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40(35H, m)

5.0-6.50(5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 108

10, 10, 16, 16-テトラメチル-20-  
オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50-4.40(32H, m)

3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

4.65 (3H, bs) OH, COOH

5.40-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 109

10, 10, 16, 16-テトラメチル-20-  
オキサ-7-チア-21, 22-ジホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30-4.40 (3H, m)

4.70 (3H, s) OH, COOH

5.40-6.00 (2H, m) CH=CH

## 実施例 110

出発原料として2,2-ジメチル-4-ホルミル-シクロペンタノン-エチレンアセタールとジメチル2-オキシ-3-フエノキシプロピルホスホネートとを用いて実施例2から実施例4までを示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等にて2,2-ジメチル-4-(4-フエノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プテニル)-シクロペンタノンを製造した。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.58-3.16 (11H, m)

1.03, 1.08 (6H, s)

3.22-4.08 (4H, m)

4.08-5.00 (2H, m)

## 実施例 112

ジイソプロピルアミン660mg、THF 15 mlの溶液にアルゴン気流下でn-ブチルリチウムヘキサノール溶液4.1 ml (1.6モル溶液)を-28°~-26℃で滴下し、さらに-32°~-5℃で30分撹拌した。次いで2,2-ジメチル-4-(4-フエノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシプロピル)-シクロペンタノン965mg、HMPA 5 ml、THF 3 mlの溶液を滴下し、-49°~-45℃で14分、さらに-41°~-30℃で60分撹拌した。次いでジメチル6,6'-ジチオジヘキサノエート208g、THF 1 mlの溶液を加えて-40°~-30℃で120分撹拌した。次に1N-塩酸7 ml、水20 mlの順に加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサノール:酢酸エチル

5.43-5.87 (2H, m) CH=CH

6.71-7.47 (5H, m) 芳香環H

## 実施例 111

2,2-ジメチル-4-(4-フエノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-プテニル)-シクロペンタノン1140g、メタノール30 ml、10%パラジウム炭素粉末620mg、水素ガスをを用いて常法により室温で接触水素化反応を行った。反応液をろ過して得た母液の溶媒を留去して2,2-ジメチル-4-(4-フエノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシプロピル)-シクロペンタノン965mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.60-2.90 (21H, m)

3.10-4.40 (5H, m)

4.50-5.00 (1H, m)

6.65-7.50 (5H, m) 芳香環H

-4:1)により精製して10,10-ジメチル-11-デオキシ-13,14-ジヒドロ-16-フエノキシ-7-チア-17,18,19,20-テトラノール-PGE<sub>1</sub> 15-テトラヒドロピラニルエーテルメチルエステル油状物628mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.60-3.0 (29H, m)

3.00-4.40 (6H, m)

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

4.60-4.97 (1H, m)

6.65-7.60 (5H, m) 芳香環H

## 実施例 113

10,10-ジメチル-13,14-ジヒドロ-16-フエノキシ-7-チア-17,18,19,20-テトラノール-PGE<sub>1</sub> 15-テトラヒドロピラニルエーテルメチルエステル460mg、

メタノール5 ml、パラトルエンスルホン酸1水塩53 mgの溶液を0℃で16時間放置した。

次に重曹水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、n-ヘキサン：酢酸エチル-2:1）により精製して10,10-ジメチル-13,14-ジヒドロ-16-フエノキシ-7-チア-17,18,19,20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>メチルエステル264 mgを得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.70-3.40(25H, m)

3.40-4.50(3H, m) C<sub>18</sub>-H, C<sub>19</sub>-H

3.64 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

6.60-7.50(5H, m) 芳香環H

実施例 114

10,10-ジメチル-11-デオキシ-13,

6.34 (2H, bs) OH, COOH

6.60-7.70(5H, m) 芳香環H

実施例1で示した2,2-ジメチル-4-ホルミル-シクロペンタノン-エチレンアセタール、式[Ⅱ]及び式[Ⅴ]で示される化合物を用いて実施例2から実施例4(b)まで、実施例111から実施例114まで又は実施例61に示したと同様の反応、取り出し、及び精製操作等に付して以下の実施例131までに示す、種々の化合物を製造した。

実施例 115

10,10-ジメチル-11-デオキシ-13,

14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>メチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.4-3.0(35H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H

14-ジヒドロ-16-フエノキシ-7-チア-17,18,19,20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>メチルエステル264 mg、メタノール6 ml、1N-苛性ソーダ1.25 mlの溶液を0~5℃で110時間放置した。次に1N-塩酸26 ml、水7 mlの順に加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分を薄層クロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム：アセトン-2:1）により精製して10,10-ジメチル-11-デオキシ-13,14-ジヒドロ-16-フエノキシ-7-チア-17,18,19,20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>134 mgを得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.6-3.0 (23H, m)

3.17 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H

3.60-4.40(3H, m) C<sub>18</sub>-H, C<sub>19</sub>-H

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

3.3-3.9(1H, m) C<sub>18</sub>-H

実施例 116

10,10-ジメチル-11-デオキシ-13,

14-ジヒドロ-7-チア-21,22-ジホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.4-3.0(38H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H

3.3-3.9(1H, m) C<sub>18</sub>-H

6.3 (2H, bs) OH, COOH

実施例 117

10,10,16-トリメチル-11-デオキシ-

-13,14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.4-3.0(36H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H

3.2-3.7 (1H, m)  $C_{11}-H$ 6.3 (2H, bs)  $OH, COOH$ 

## 実施例 118

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
デオキシ-13, 14-ジヒドロ-7-チア-  
PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.4-3.0 (38H, m)

3.0-3.6 (2H, m)  $C_8-H, C_{11}-H$ 6.2 (2H, bs)  $OH, COOH$ 

## 実施例 119

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,

14-ジヒドロ-15-シクロペンチル-7-チ  
ア-15, 17, 18, 19, 20-ペンタノル  
-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.5-3.0 (32H, m)

3.0-3.6 (2H, m)  $C_8-H, C_{11}-H$ 6.3 (2H, bs)  $OH, COOH$ 

## 実施例 120

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,

14-ジヒドロ-15-シクロヘキシル-7-チ  
ア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-  
PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.5-3.0 (34H, m)

3.0-3.6 (2H, m)  $C_8-H, C_{11}-H$ 6.3 (2H, bs)  $OH, COOH$ 

## 実施例 121

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,  
14-ジヒドロ-16-(β-フルオロフェノキ  
シ)-7-チア-17, 18, 19, 20-テト  
ラノル-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.6-3.0 (23H, m)

3.17 (1H, d, J=6Hz)  $C_8-H$ 3.6-4.4 (3H, m)  $C_{11}-H, C_{16}-H$ 6.32 (2H, bs)  $OH, COOH$ 

6.50-7.35 (4H, m) 芳香環H

## 実施例 122

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,  
14-ジヒドロ-16-(m-クロロフェノキシ)  
-7-チア-17, 18, 19, 20-テトラノ  
ル-PGE<sub>1</sub>, エチルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.6-3.4 (28H, m)

3.6-4.5 (5H, m)  $C_{11}-H, C_{16}-H, COOCH_2$ 

6.25-7.70 (4H, m) 芳香環H

## 実施例 123

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,  
14-ジヒドロ-17-オキサ-7-チア-PG  
E<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.40-3.90 (34H, m)

6.32 (2H, bs)  $OH, COOH$ 

## 実施例 124

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキ  
シ-13, 14-ジヒドロ-17-オキサ-7-  
チア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.35-3.80 (36H, m)

6.30 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例125

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-  
-デオキシ-13, 14-ジヒドロ-17-オキ  
サ-7-チア-PGE<sub>1</sub>, メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.40-3.70 (39H, m)

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

## 実施例126

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,  
14-ジヒドロ-18-オキサ-7-チア-PG  
E<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.4-3.9 (34H, m)

6.30 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例127

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキ

0.5-3.9 (31H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

6.30 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例130

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキ  
シ-13, 14-ジヒドロ-19-オキサ-7-  
チア-PGE<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.5-3.8 (33H, m)

3.35 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

6.26 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例131

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11  
-デオキシ-13, 14-ジヒドロ-19-オキ  
サ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.3-3.8 (40H, m)

シ-13, 14-ジヒドロ-18-オキサ-7-  
チア-PGE<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.4-3.8 (36H, m)

6.20 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例128

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11  
-デオキシ-13, 14-ジヒドロ-18-オキ  
サ-7-チア-PGE<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30-3.70 (38H, m)

6.20 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例129

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,  
14-ジヒドロ-19-オキサ-7-チア-PG  
E<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

6.30 (2H, bs) OH, COOH

実施例56で示した2, 2-ジメチル-3-ヒ  
ドロキシ-4-ホルミル-シクロペンタノンエチ  
レンアセタール、式[Ⅲ]及び式[Ⅴ]で示さ  
れる化合物を用いて実施例57から実施例59(a)  
まで、実施例60(a)、実施例111から実施例  
114まで又は実施例61、実施例62に示した  
と同様の反応、取り出し、及び精製操作等につし  
て以下の実施例142までに示す種々の化合物を  
製造した。

## 実施例132

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ  
-7-チア-PGE<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.3-3.9 (35H, m)

5.20 (3H, bs) OH, COOH

## 実施例133

10, 10, 16-トリメチル-13, 14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.3-3.85 (37H, m)

5.2 (3H, bs) OH, COOH

実施例134

10, 10, 16, 16-テトラメチル-13, 14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4-3.0 (36H, m)

3.0-3.8 (3H, m) C<sub>8</sub>-H, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.15 (3H, bs) OH, COOH

実施例135

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-15-シクロペンチル-7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-PGE<sub>1</sub>

18, 19, 20-ペンタノール-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.6-3.4 (27H, m)

3.6-4.50 (6H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-H

COOCH<sub>3</sub>

6.60-7.70 (5H, m) 芳香環H

実施例138

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-16-(p-フルオロフェノキシ)-7-チア-17, 18, 19, 20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.6-3.0 (21H, m)

3.17 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H

3.6-4.4 (4H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-H

5.3 (3H, bs) OH, COOH

6.50-7.35 (4H, m) 芳香環H

実施例139

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-16-(m-クロロフェノキシ)-7-チア-

0.5-3.0 (30H, m)

3.0-3.8 (3H, m) C<sub>8</sub>-H, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.2 (3H, bs) OH, COOH

実施例136

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-15-シクロヘキシル-7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-PGE<sub>1</sub>

18, 19, 20-ペンタノール-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.5-3.0 (32H, m)

3.0-3.8 (3H, m) C<sub>8</sub>-H, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.2 (3H, bs) OH, COOH

実施例137

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-16-フェノキシ-7-チア-17, 18, 19-20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>

エチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

17, 18, 19, 20-テトラノール-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.6-3.0 (21H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H

3.6-4.4 (4H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-H

5.2 (3H, bs) OH, COOH

6.20-7.70 (4H, m) 芳香環H

実施例140

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-17-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4-3.9 (33H, m)

5.3 (3H, bs) OH, COOH

実施例141

10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:



0.4-3.9 (33H, m)

5.2 (3H, bs) OH, COOH

## 実施例142

10, 10, 16-トリメチル-13, 14-ジヒドロ-18オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>,NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4-3.9 (35H, m)

5.2 (3H, bs) OH, COOH

## 実施例143

実施例8の化合物178mg、酢酸15ml、10%パラジウム炭素粉末1300mg、水素ガスを用いて常法に従い室温で接触水素化反応を行つた。

反応液を濾過して得た濾液の溶媒を留去して得た残分をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、n-ヘキサン：酢酸エチル-2：1）により精製して実施例115に示したと同一の化合物を油状物として102mg得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.3-3.8 (37H, m)

5.2 (3H, bs) OH, COOH

## 実施例146

実施例98に示す化合物を用いて実施例143に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等につけて10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-19-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.5-3.9 (30H, m)

3.37 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.3 (3H, bs) OH, COOH

## 実施例147

実施例102に示す化合物を用いて実施例143に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等につけて10, 10, 16, 16-テトラメチル

## 実施例144

実施例115の化合物100mgを用いて実施例7に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等につけて10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13, 14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>, 60mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4-3.0 (34H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H3.3-3.9 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

6.3 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例145

実施例96に示す化合物を用いて実施例143に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等につけて10, 10, 16, 16-テトラメチル-13, 14-ジヒドロ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>を得た。

-13, 14-ジヒドロ-19-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.5-3.8 (34H, m)

3.36 (3H, s, OCH<sub>3</sub>)

5.3 (3H, bs, OH, COOH)

## 実施例148

実施例22の化合物104mg、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン30.4mg、メタノール3mlの溶液を濃縮して溶媒を留去し実施例22の化合物のトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩132mgを得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD-TMS) δ:

0.3-3.4 (35H, m)

3.65 (6H, s, (-CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>)3.4-4.0 (1H, m, C<sub>11</sub>-H)

5.15 (7H, s)

5.50-5.90 (2H, m, CH=CH)

実施例149

L-リジン41gの水溶液に実施例62の生成物116gを溶解した後、常法に従い凍結乾燥に付して実施例62の生成物のL-リジン塩157gを得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD-TMS) δ:

0.30-3.50 (40H, m)

5.15 (8H, s)

3.5-4.4 (2H, m, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H)

5.50-5.84 (2H, m, CH=CH)

実施例150

実施例21の化合物104gの水溶液を希苛性ソーダ水溶液で冷却下に中和した後常法により凍結乾燥に付して実施例21の化合物のナトリウム塩109gを得た。

NMR (D<sub>2</sub>O-3-(トリメチルシリル)-プロピオン酸ナトリウム (-d<sub>4</sub>))

0.30-3.50 (33H, m)

3.80-4.20 (1H, m, C<sub>15</sub>-H)

4.77 (1H, s)

5.50-5.90 (2H, m, CH=CH)

実施例151

6, 6'-ジチオジヘキサノ酸220g、メタノール200ml、アセチルクロリド129gの溶液を2時間還流した。

冷後水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を重曹水、食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサノ酢酸エチル)により精製してジメチル6, 6'-ジチオジヘキサノエート1823gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:1.20-2.0 (12H, m) - (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CCOO2.07-2.9 (8H, m) -SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>COO3.67 (6H, s) COOCH<sub>3</sub>IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{フィルム}}$  cm<sup>-1</sup>: 2950、2860、

1740、1440、1365、1260、1200、

1170。

特許出願人 日本医薬品工業株式会社

代理人 弁理士 小田島 平 吉



## 第1頁の続き

⑦発明者 林市裕

富山市水橋館町212-6 県住4-202

⑦発明者 野上裕喜

富山市新保418

⑦発明者 富樫正弘

富山県中新川郡上市町湯上野17

⑦発明者 永井克昌

富山市水落92-6

⑦発明者 嘉藤裕一

富山市新庄銀座115-3

⑦発明者 角崎哲夫

富山市打出868

⑦発明者 大平豊

富山県下新川郡朝日町境1897-1

⑦発明者 美荘博

新湊市立町2-34

⑦発明者 熊本一夫

富山市西中野1-531

L8 ANSWER 1 OF 66 REGISTRY COPYRIGHT 2003 ACS

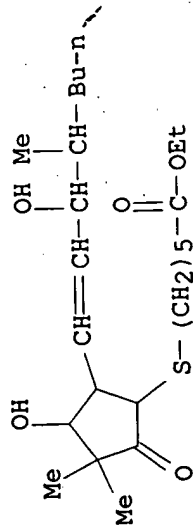
RN 93775-24-7 REGISTRY

CN Hexanoic acid, 6-[[4-hydroxy-5-(3-hydroxy-4-methyl-1-octenyl)-3,3-dimethyl-2-oxocyclopentyl]thio]-, ethyl ester (9CI) (CA INDEX NAME)

FS 3D CONCORD

MF C24 H42 O5 S

LC STN Files: CA, CAPLUS



\*\*PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE 'PROP' FORMAT\*\*

1 REFERENCES IN FILE CA (1957 TO DATE)

1 REFERENCES IN FILE CAPLUS (1957 TO DATE)

REFERENCE 1: 102:24350

BEST AVAILABLE COPY

⑫発 明 者 村上弘子  
富山市水橋新堀334

⑬発 明 者 久保陽子  
富山市本郷町3区297—7